

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Ariane Bercier

En vue d'obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE REIMS
CHAMPAGNE-ARDENNE**

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

*Sujet : Le D-xylose et le L-arabinose :
Matière première pour la préparation de synthons
polyfonctionnels énantiomériquement purs.*

Soutenue le 14 Avril 2006

Devant le jury :

M. Charles Portella, Professeur, Université de Reims

M. Richard Plantier-Royon, Professeur, Université de Reims

M. Patrick Pale, Professeur, Université de Strasbourg

M. Yves Queneau, Directeur de Recherche au CNRS, Université de Lyon

M. Patrick Rollin, Professeur, Université d'Orléans

UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Ariane Bercier

En vue d'obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE REIMS
CHAMPAGNE-ARDENNE**

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

*Sujet : Le D-xylose et le L-arabinose :
Matière première pour la préparation de synthons
polyfonctionnels énantiomériquement purs.*

Soutenue le 14 Avril 2006

Devant le jury :

M. Charles Portella, Professeur, Université de Reims

M. Richard Plantier-Royon, Professeur, Université de Reims

M. Patrick Pale, Professeur, Université de Strasbourg

M. Yves Queneau, Directeur de Recherche au CNRS, Université de Lyon

M. Patrick Rollin, Professeur, Université d'Orléans

A ma mère,

A ma sœur,

A mon père...

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe Hétérochimie de l'UMR 6519 Il s'inscrit dans un programme de recherche dédié à la valorisation des agro-ressources régionales : le programme GLYCOVAL (**G**lycochimie. **V**alorisation des Glucides issus des Agro-Ressources Régionales) et a pu être réalisé grâce au soutien financier du CNRS et de la région Champagne-Ardenne.

Cette thèse a été effectuée sous la direction des Professeurs Charles PORTELLA et Richard PLANTIER-ROYON. Je tiens à leur exprimer ma reconnaissance pour m'avoir accueillie dans leur laboratoire et je les remercie sincèrement pour leurs conseils, leur disponibilité, leur patience et pour la confiance qu'ils ont bien voulu m'accorder lors de ce projet.

J'exprime ma sincère gratitude à Monsieur le Professeur Patrick PALE et à Monsieur le Dr Yves QUENEAU d'avoir accepté d'être les rapporteurs et membres de la commission d'examen de cette thèse.

Je remercie également vivement Monsieur le Professeur Patrick ROLLIN d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Un travail de recherche ne s'effectuant jamais seul, je tiens à remercier :

- Le Docteur Eric Hénon qui est parvenu à me faire entrer dans le monde mystérieux de la modélisation.
- Les Docteurs Fabien Massicot, Norbert Hoffman, Sandrine Bouquillon, Jean-Bernard Behr pour leur soutien et leurs conseils.
- Le personnel du laboratoire Mesdames Jacqueline Keller, Sylvie Lanthony Elise Prost et Martine Berly ainsi que Monsieur Henri Bailla pour leur aide quotidienne.
- Monsieur Dominique Harakat pour son aide précieuse.
- La joyeuse équipe des stagiaires, thésards, post-doctorants et autres personnels qui se sont succédés dans l'UMR : Céline D. Céline S., Catherine, Carole , Caroline, Cédric, Olivier, Latifa, Christophe, Aline, Stéphane...

Mes remerciements s'adressent aussi à mes amis, Mada, Jérémy, Nicolas, Elodie pour leur patience et leur soutien.

Sommaire.

SOMMAIRE.	1
LEXIQUE.	5
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION GENERALE.	13
CHAPITRE I : LES METHODES DE PROTECTION DES HYDROXYLES DU D-XYLOSE ET DU L-ARABINOSE.	19
I. Choix du système de protection	22
A. Formation d' α / β -alkylfuranosides.	22
1. Formation de d' α / β -méthylpentofuranosides.	22
2. Formation d' α / β -allylpentofuranosides.	24
B. Formation de 1,2- <i>O</i> -isopropylidène-pentofuranoses.	26
1. En série D-xylose.	26
2. En série L-arabinose.	26
C. Formation de 5- <i>O</i> -trityl ou 5- <i>O</i> -silyl-pentofuranoses.	29
II. Résultats des travaux effectués.	31
A. Formation du 3- <i>O</i> -benzyl-5-deoxy-5-iodo-1,2- <i>O</i> -isopropylidène- α -D-xylofuranose à partir du D-xylose.	31
B. Méthodes adaptables aux deux sucres :	33
1. Passage par des 5- <i>O</i> -silyl-pentofuranoses.	34
2. Passage par des 5- <i>O</i> -trityl-pentofuranoses.	37
III. Conclusion.	41
IV. Partie expérimentale	43
A. Les méthodes de protection des hydroxyles du D-xylose et du L-arabinose.	44
1. Formation du 5- <i>O</i> -benzoyl-3- <i>O</i> -benzyl-1,2- <i>O</i> -isopropylidène- α -D-xylofuranose à partir du D-xylose.	44
2. Méthodes de protections et d'iodation adaptables au deux sucres (D-xylose et L-arabinose)	46
a) Formation des 5- <i>O</i> -silyl-pentofuranoses I.33a et I.33b à partir du D-xylose et du L-arabinose.	46
b) Formation des 5- <i>O</i> -trityl-pentofuranoses I.36a et I.36b à partir du D-xylose et du L-arabinose.	50
B. Synthèse du 3- <i>O</i> -benzyl-1,2- <i>O</i> -isopropylidène- α -D-xylofuranose I.25a et du 3- <i>O</i> -benzyl-1,2- <i>O</i> -isopropylidène- β -L-arabinofuranose I.25b	53
C. Réactions d'iodation des substrats I.25a et I.25b .	56

CHAPITRE II : REACTIONS D'OUVERTURE REDUCTRICE PAR LE ZINC.	59
I. Rappels bibliographiques.	61
A. Principe général de la réaction de Vasella.	61
B. Influence des conditions opératoires.	64
1. Le Métal.	64
a) Type de métal utilisé.	64
b) Utilisation de complexes métalliques	65
2. Méthodes d'activation du métal.	67
3. Effets des solvants et de la méthode d'activation du milieu réactionnel (chauffage ou ultrasons).	70
C. Influence du groupement X	71
1. Utilisation de différents halogénures.	71
2. Utilisation de dérivés d'étain.	72
D. Influence du sucre utilisé.	73
1. Les halogéno-pyranoses.	73
2. Les halogéno-furanoses	75
3. Influences des configurations α/β du carbone anomérique.	76
E. Importance des groupements protecteurs.	76
1. Au niveau anomérique.	76
2. Groupements protecteurs des hydroxyles secondaires.	78
a) Cas des hexopyranoses.	78
b) Cas des pentofuranoses.	79
F. Conclusion.	80
II. Résultats des travaux effectués.	81
A. Applications de méthodes de la littérature.	81
1. Au 3- <i>O</i> -benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2- <i>O</i> -isopropylidène- α -D-xylofuranose I.26a	81
a) Action du Zinc	81
b) Action d'autres métaux.	82
2. Action du zinc activé sur le 3- <i>O</i> -benzyl-5-deoxy-5-iodo-1,2- <i>O</i> -isopropylidène- β -L-arabinofuranose I.26b	84
B. Modifications des groupements protecteurs	85
1. Formation de méthylosides II.73 et II.74 .	85
2. Action du Zinc activé sur les méthylosides II.73 et II.74 .	86
3. Formation d'un diène et d'une oxime à partir de l'aldéhyde II.75 .	87
4. Action du zinc activé sur le méthyloside II.72 .	89
5. Formation des méthylosides à partir d'un mélange I.26a/I.26b et réaction avec le zinc.	
91	
a) Formation des méthylosides II.72xy (dérivés du D-xylose) et II.72ara (dérivés du L-arabinose).	92
b) Action du zinc sur le mélange des quatre méthylosides II.72xy et II.72ara .	94
c) Formation de l'oxime II.71 .	96
C. Etude de la réaction	97
1. Rôle de l'activation du zinc par lavages acides.	97
2. Importance des ions Zn^{2+} dans la réaction de Vasella	98
3. Rôle de l'eau	100

4. Vérification de l'hypothèse dans le cas du 3- <i>O</i> -benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2- <i>O</i> -isopropylidène- α -D-xylofuranose I.26a	100
5. Emploi d'autres métaux.	101
6. Approche théorique du mécanisme de la réaction de Vasella. (voir Annexes p 187 pour de plus amples explications)	101
III. Conclusion.	107
IV. Partie expérimentale	109
A. Formation des méthylosides.	109
1. Synthèse du méthyloside II.72xy à partir du 3- <i>O</i> -benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2- <i>O</i> -isopropylidène- α -D-xylofuranose I.26a	109
2. Protection de l'hydroxyle libre du méthyloside II.72xy .	110
B. Formation des synthons aldéhydiques.	111
C. Formation des composés bis-insaturés.	113
1. Synthèse de l'oxime II.71 .	113
2. Synthèse du diène II.80 .	115
CHAPITRE III : REACTIONS DES HALOGENOFURANOSIDES AVEC DES COMPOSES ORGANOMETALLIQUES.	119
I. Action des organolithiens sur les D-xylofuranosides et L-arabinofuranosides.	123
A. Etude exploratoire.	123
B. Généralisation et optimisation de la réaction domino d'ouverture / addition nucléophile.	125
II. Extension de la méthode à l'emploi d'organomagnésiens.	129
III. Organozinciques ?	131
IV. Utilisation d'organométalliques particuliers : des lithiens α-silylés	136
A. Formation de thioéther d'énol et de dithioacétals de cétène	136
B. Formation des diènes II.80 et II.81 par réaction d'ouverture / oléfination de Peterson.	137
V. Conclusion.	139
VI. Partie expérimentale.	143
A. Produits d'ouverture / addition nucléophile.	143
B. Produits d'ouverture / oléfination de Peterson.	149
1. Synthèse des diènes soufrés.	149
2. Cas du diène non substitué II.81 .	151
CHAPITRE IV : TENTATIVES DE CYCLISATION RADICALAIRE.	153
I. Bibliographie.	155
A. Régio et diastéréosélectivité des cyclisations radicalaires.	158
B. Transformation de l'éther silylé cyclique.	162
C. Réactions radicalaires en cascade.	164
1. Intermoléculaires	164

2. Intramoléculaires	164
II. Résultats des travaux effectués.	165
A. Formation des précurseurs de radicaux.	165
B. Tentatives de réaction radicalaire.	167
1. Conditions classiques	167
2. Modification des conditions opératoires.	169
III. Partie expérimentale.	172
A. Formation des précurseurs de radicaux	172
B. Réactions radicalaires.	173
CONCLUSION GENERALE	177
ANNEXES.	183
BIBLIOGRAPHIE.	199

Lexique.

Å	angstrom	EtOH	éthanol
Ac	acétyle	FARE	Fractionnement des Agro- Ressources et Emballage
AcOH	acide acétique	<i>i</i> -Pr	isopropyl
Afe	acide férulique	<i>m</i> -CPBA	acide métachloroperbenzoïque
Aglc	acide glucuronique	MEM	méthoxyéthoxyméthyl
AIBN	Azobis(isobutyronitrile)	MeOH	méthanol
APTS Sulfonique	Acide Para Toluène	MM	Masse Molaire
ARD	Agro-industrie Recherche et Développement	P	groupement protecteur
[α] _D	Pouvoir rotatoire	Ph	Phényle
Bn	benzyle	ppm	Partie Par Million
Bu ₃ SnCl	chlorure de tributylétain	SMHR	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
Bu ₃ SnH	hydrure de tributylétain	TBDMS	<i>tert</i> -Butyl-DiMéthyl-Silyl
Bz	benzoyle	TBDPS	<i>tert</i> -Butyl-DiPhényl-Silyl
cat.	catalyseur	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
CPV	Chromatographie en Phase Vapeur	TES	triéthylsilyle
DMF	diméthylformamide	THF	tétrahydrofurane
DMSO	diméthylsulfoxyde	TMS	triméthylsilyle
éq.	équivalent	Tr	trityle
Et ₃ B	triéthylborane	Ts	tosyle
EtOAc	acétate d'éthyle	TTMSS	tris(triméthylsilyl)silane
)))	ultrasons

Avant-propos

Cette thèse s'inscrit dans un programme de recherche dédié à la valorisation des agro-ressources régionales : le programme GLYCOVAL (**G**lycochimie. **V**alorisation des Glucides issus des Agro-Ressources Régionales). Ce projet est plus précisément centré sur la valorisation de co-produits de l'agriculture régionale appartenant à la famille des glucides.

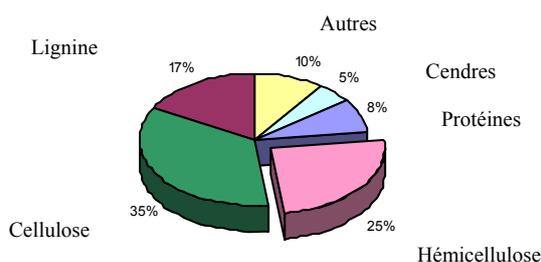
Le programme GLYCOVAL est basé sur des molécules provenant de deux filières agricoles particulièrement bien ancrées en Région Champagne-Ardenne :

- La filière Céréalière : le blé constitue la principale ressource agricole de la région Champagne-Ardenne et représente environ 700 000 hectares de cultures. L'augmentation de la productivité, l'évolution des cours et de leur niveau de compensation dans le cadre de la Politique Agricole Commune conduisent à rechercher une diversification des débouchés notamment dans le domaine non alimentaire. Les co-produits auxquels s'intéresse ce programme sont les hémicelluloses, un des principaux constituants du son et de la paille de blé.

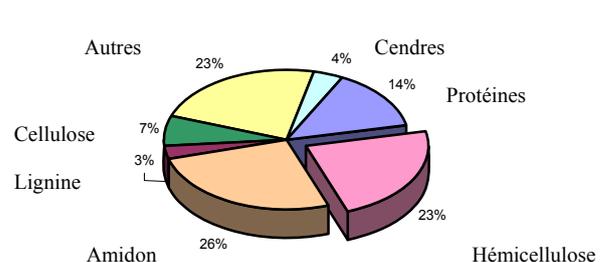
- La filière vinicole : un second atout agricole régional majeur est le vignoble et sa production de vin. Bien que ce secteur ne connaisse pas de crise, grâce notamment à un encadrement strict des quotas de vinification, il n'en génère pas moins des sous-produits recelant un potentiel de valorisation intéressant, alors qu'ils ne sont à l'heure actuelle quasiment pas exploités voire considérés comme des déchets. Ces sous-produits sont les tartrates, précipités au cours du processus de vinification et dont la neutralisation conduit à l'acide tartrique (tétrose oxydé à 4 carbones).

Les travaux qui suivront concernent uniquement la « filière » blé et plus précisément les pentoses composant les hémicelluloses. Ces dernières constituent environ 25 % de la matière sèche de la paille et du son de blé. Les autres molécules contenues dans la paille et le son sont des protéines, des cendres, de l'amidon (polysaccharide constitué de motifs glucose), de la cellulose, de la lignine. La composition du son de blé et de la paille est représentée dans le *Schéma 1*. Les différents pourcentages sont déterminés par rapport à la matière sèche totale. On remarque que contrairement au son de blé, la paille de blé ne contient pas d'amidon. Dans ce cas, seuls les sucres hémicellulosiques sont valorisables (soit 25 % de la matière sèche totale). Dans le son de blé, les motifs glucose de l'amidon sont également exploitables.

Schéma 1 : composition du son et de la paille de blé.



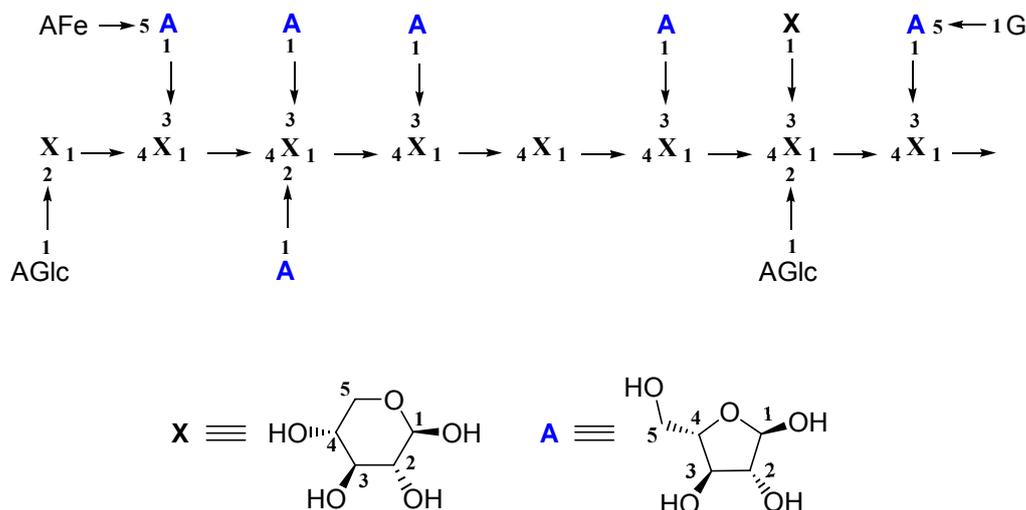
Paille de blé (25 % / MS de sucres valorisables)



Son de blé (49 % / MS de sucres valorisables)

Les hémicelluloses constituent une des grandes réserves de sucres du son et de la paille de blé. Elles sont constituées d'arabinoxylanes (*Schéma 2*) formés d'un enchaînement linéaire de motifs D-xylose sous forme pyranose branché généralement en position 1-3 par des L-arabinoses sous forme furanose (mais également de quelques motifs glucose, acide galacturonique ou acide férulique...).

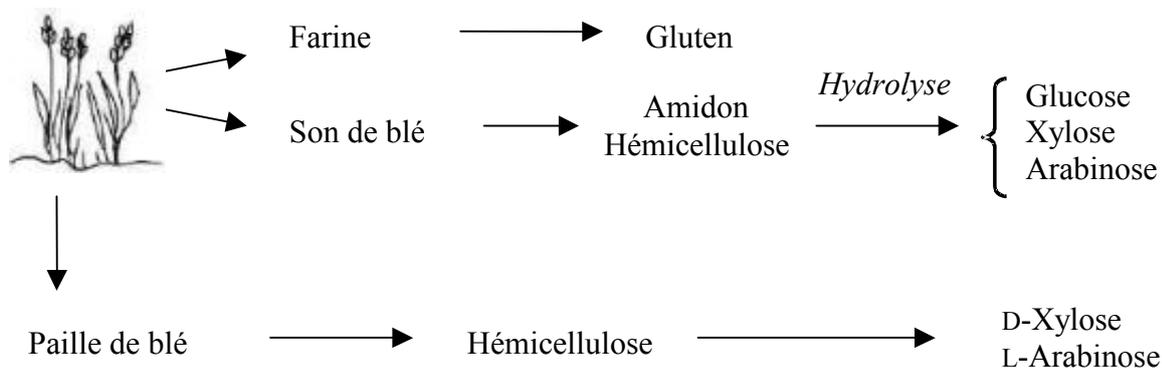
Schéma 2 : les arabinoxylanes.



Le tonnage d'hémicelluloses récoltées est de 1,5 à 2 tonnes par hectare cultivé. Ce co-produit n'est d'un point de vue mondial pratiquement pas valorisé. On réalise donc aisément l'enjeu économique que représenterait l'utilisation de ces déchets du secteur céréalier dans un but non alimentaire.

Des partenaires du programme (la société ARD) effectuent une recherche concernant les techniques d'hydrolyse et de fractionnement du son et de la paille (*Schéma 3*). Au cours de ce programme, ARD a optimisé une voie de fractionnement thermochimique dernièrement complétée par des techniques enzymatiques (ARD en collaboration avec l'UMR 614 FARE de Reims)

Schéma 3.



A partir du son et de la paille de blé, par des techniques de lavages et d'hydrolyses acides à chaud, suivies de purifications par chromatographies, ils ont isolé des mélanges appelés *sirops* constitués uniquement de sucres et d'un minimum d'eau. Les techniques chromatographiques employées permettent d'obtenir différents *sirops* constitués de glucose, xylose et arabinose. D'autres techniques notamment de désamidonnage ont permis la formation de *sirops* de sucres ne contenant que du D-xylose et du L-arabinose (le glucose initialement présent est presque entièrement éliminé). Les proportions de D-xylose et de L-arabinose contenus dans ces sirops sont variables (X sirops ont été obtenus jusqu'à présent par la société ARD dont un est constitué de L-arabinose pur.)

Ces différents *sirops* n'ont pour le moment été utilisés que dans la formation de composés tensioactifs originaux à tête polaire pentose (ARD, UMR 6519). Dans cette application, seules la polarité et l'hydrophilie des pentoses sont mises à profit.

Ces sucres sont, par ailleurs, des molécules polyfonctionnelles, chirales et optiquement pures, et constituent un potentiel intéressant pour la chimie organique fine. Nous avons exploré, dans le cadre de cette thèse, des voies de transformation plus élaborées visant la synthèse de molécules à haute valeur ajoutée, optiquement pures pour des secteurs tels que la pharmacie, l'agrochimie...

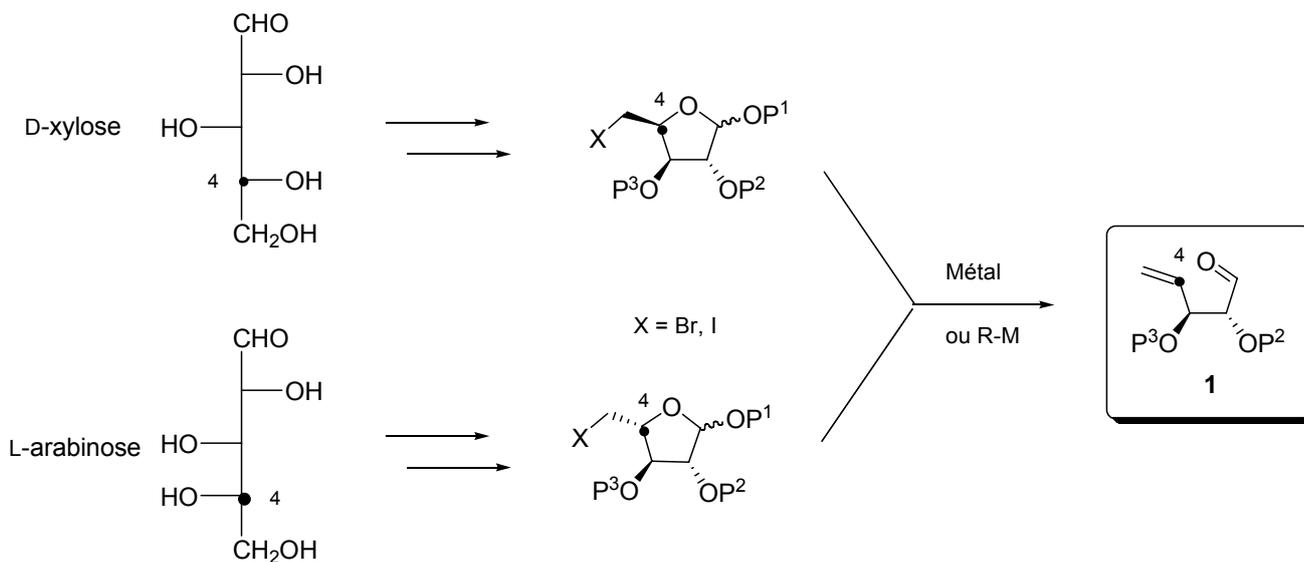
Introduction générale.

L'objectif de ces travaux était la valorisation d'un mélange des deux pentoses majoritaires issus du fractionnement des hémicelluloses (le D-xylose et le L-arabinose). Ces deux sucres ne diffèrent que par la configuration absolue du carbone 4. Le concept de base de notre projet est le suivant : toute transformation supprimant le caractère asymétrique de ce carbone permettra, quel que soit le pentose de départ, d'aboutir à un intermédiaire unique.

La démarche envisagée de "co-valorisation" des deux pentoses est décrite dans le *Schéma 4* :

- La première étape consiste en la mise en place d'un système de protection adaptable aux deux sucres et permettant, d'une part, d'obtenir des pentofuranosides et d'autre part, de protéger différemment les hydroxyles secondaires portés par les carbones 2 et 3. La fonction alcool primaire en position 5 sera, ensuite, halogénée par un iode ou un brome.
- La seconde étape de ce projet est le traitement des deux sucres halogénés formés par un métal ou un organométallique induisant une β -élimination. Cette élimination provoque une ouverture du cycle furanosique au cours de laquelle le carbone 4 acquiert une hybridation sp^2 . L'accès à un synthon unique **1** possédant 5 carbones dont 2 carbones asymétriques de configuration contrôlée, à partir du D-xylose comme du L-arabinose, est alors possible.

Schéma 4.



Ce type de transformation a déjà été exploité en synthèse à partir de sucres, mais le plus souvent à partir d'hexoses¹. La littérature relate également des travaux impliquant des pentoses mais

¹ a) Bernet, B., Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990.

b) Ferrier, R. J., Prasit, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 983.

c) Paquette, L. A., Bailey, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7849.

d) Kleban, M., Kautz, U., Greul, J., Hilgers, P., Kugler, R., Dong, H.-Q., Jager, V. *Synthesis* **2000**, 1027.

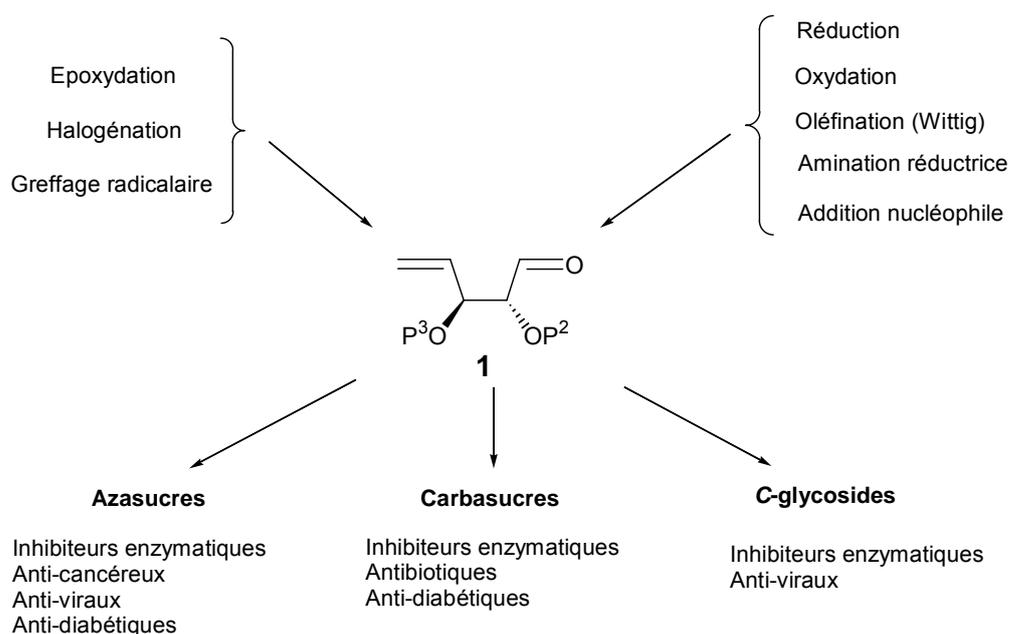
e) Szolczanyi, P., Gracza, T., Koman, M., Pronayava, N., Liptaj, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, 2579.

f) Hanna, I., Ricard, L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2651.

le plus souvent il s'agit du D-ribose. Quelques exceptions exposent tout de même des travaux utilisant le D-xylose ou le L-arabinose² comme matière première.

Des applications nombreuses et variées sont envisageables à partir du synthon **1**. Des réactions sur la fonction aldéhyde ou sur la double liaison suivies de réactions intramoléculaires, éventuellement en cascade, devraient permettre l'obtention de divers types d'analogues de sucres (*Schéma 5*) sachant que plusieurs molécules appartenant à ces différentes classes peuvent avoir un intérêt biologique (inhibiteurs enzymatiques, anticancéreux...)

Schéma 5 : Potentialité du synthon aldéhydique.



Le travail décrit dans ce mémoire suivra le plan suivant :

- Dans un premier chapitre, nous aborderons les méthodes d'accès aux 5-déoxy-5-iodo pentofuranosides à partir du D-xylose, du L-arabinose ou d'un mélange des deux. Un rappel bibliographique nous permettra de justifier le choix des groupements protecteurs appliqués aux deux pentoses épimères afin d'obtenir ces derniers sous forme furanose, et avoir des protections différentes au niveau des hydroxyles secondaires en C-2 et C-3.

- La seconde partie sera consacrée à l'ouverture réductrice des halogénosucres formés par le zinc (ou d'autres métaux tels que le lithium ou le magnésium). Nous décrirons les méthodes

g) Désiré, J., Prandi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3075.

² a) Kobori, Y., Myles, D. C., Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5899.

b) Hyltöft, L., Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8444.

c) Storm, C., Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4441.

d) Hansen, F. G., Bundgaard, E., Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10139.

employées pour former des 2,3 dihydroxy pentenal de type **1** que ce soit à partir de dérivés du D-xylose, du L-arabinose ou d'un mélange d'épimères. Nous nous attarderons ensuite sur une étude des conditions opératoires nécessaires à l'ouverture de ces iodosucre. Enfin, une voie d'accès à un diène et à une oxime à partir des aldéhydes synthétisés sera détaillée.

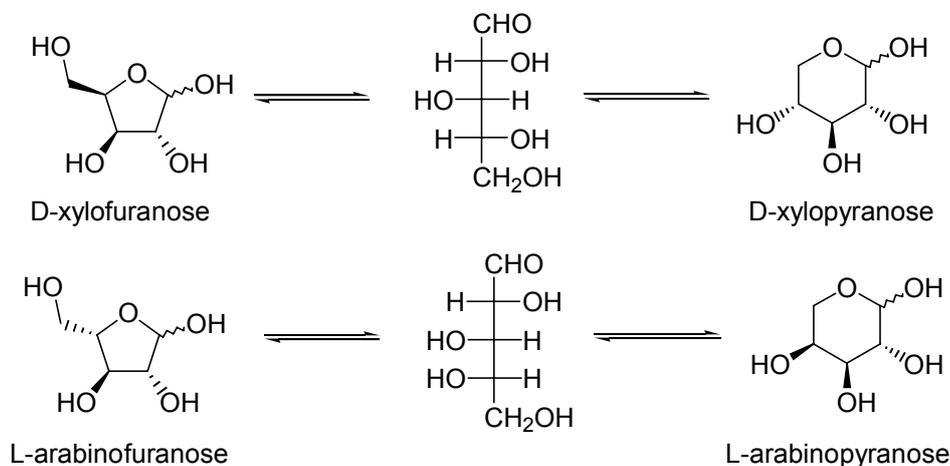
- Le chapitre suivant exposera l'action de composés organométalliques sur les deux iodopentofuranoses épimères. Une nouvelle réaction domino d'ouverture du cycle furanosique suivie d'une addition nucléophile de l'organométallique sur l'aldéhyde nouvellement formé a été mise au point en utilisant des organolithiens ou des réactifs de Grignard. Puis, ce type de réaction en cascade sera étendu à l'emploi d'organolithiens α -silylés permettant en une seule étape l'ouverture de l'iodosucrose suivie d'une réaction d'oléfination de Peterson aboutissant à la synthèse de plusieurs diènes. Une différence de réactivité des organozinciques par rapport aux autres composés organométalliques dans la réaction domino d'ouverture / addition nucléophile sera également montrée.

- Le dernier chapitre sera consacré à la transformation de ces composés di-insaturés en précurseurs de radicaux puis aux tentatives d'additions radicalaires en cascade vers la synthèse de structures cycliques multifonctionnalisées.

***Chapitre I : Les méthodes de
protection des hydroxyles du D-
xylose et du L-arabinose.***

Chaque sucre, dans le cas où ses différents hydroxyles sont libres, peut co-exister sous au moins cinq formes en équilibre : ouverte, hémiacétalique cyclique furanose (α/β) ou pyranose (α/β). (Schéma I.1)

Schéma I.1



Un pentose sous forme furanosique possède une fonction hydroxyle primaire en C-5. En effet, cette forme implique une réaction entre l'hydroxyle secondaire en C-4 et la fonction aldéhydique, laissant l'alcool primaire en C-5 libre.

Dans le cas de la forme pyranosique, c'est l'hydroxyle primaire qui entre en jeu lors de la formation du cycle. Toutes les fonctions alcools libres de cette forme seront donc secondaires.

La première étape de notre projet consiste à déterminer un système de protection des différents groupements hydroxyles de nos deux sucres de départ répondant à trois critères essentiels :

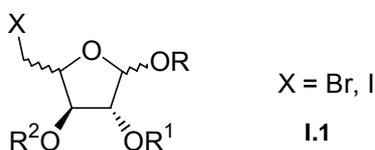
- être adaptable au D-xylose et au L-arabinose mais également à un mélange des deux.
- permettre d'obtenir les deux sucres sous formes furanosique.

En effet, la fonction hydroxyle primaire libre en C-5 sous forme furanosique est essentielle dans notre projet. C'est cette fonction alcool qui sera par la suite substituée par un halogène (iode ou brome) afin d'effectuer les réactions de Vasella^{1a)} prévues sur les halogénures résultants.

- permettre d'obtenir deux groupements protecteurs différents au niveau des hydroxyles en C-2 et C-3. En effet, dans la suite de nos travaux, il sera nécessaire que nous puissions « utiliser » ces hydroxyles de manière différenciée.

Une fois protégés et halogénés, les dérivés du D-xylose et du L-arabinose seront donc du type :

Schéma I.2



Il est évident que, dans le contexte de valorisation dans lequel nous nous trouvons, la séquence réactionnelle de formation des composés **I.1** devra, de plus, permettre les meilleurs rendements possibles, un nombre d'étapes limité et un coût moindre en réactifs.

I. Choix du système de protection

Ce chapitre tentera d'expliquer notre démarche quant au choix des systèmes de protection des deux sucres de départ. Notre réflexion aura comme point de départ les réactions permettant l'obtention du D-xylose et du L-arabinose sous forme furanosique. Les trois méthodes privilégiant la formation de pentofuranoses à partir du D-xylose et du L-arabinose sont :

- la formation d'alkyl-pentofuranosides lors de la protection de l'hydroxyle anomérique
- la formation d'1, 2-*O*-isopropylidène-pentofuranoses.
- la protection sélective de l'hydroxyle primaire.

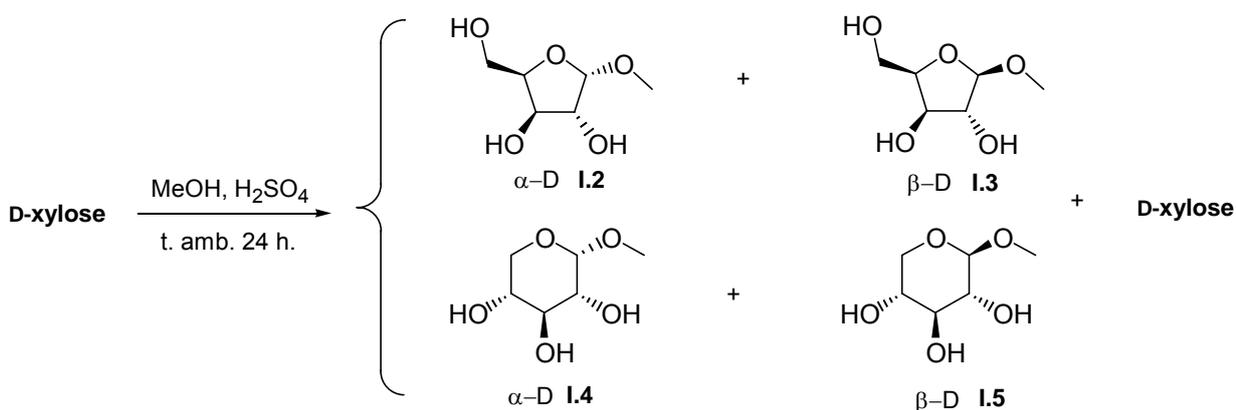
Nous étudierons tour à tour ces trois méthodes afin de déterminer pour chaque cas, si elles pourraient répondre aux autres critères énoncés en introduction.

A. Formation d'alkyl α / β -furanosides.

1. Formation de méthyl α/β -pentofuranosides.

La glycosylation du D-xylose par catalyse acide (H_2SO_4), à température ambiante, dans le méthanol anhydre conduit aux quatre méthyl xylosides isomères. (*Schéma I.3*) Wu et Serianni³ ont déterminé, par spectrométrie RMN, les proportions des divers méthylosides formés lors de cette réaction.

Schéma I.3



Deux méthylosides sont obtenus sous forme furanosique (forme α/β) dans un pourcentage de 93% (43% de α et 50% de β) et les deux autres sous forme pyranosique (forme α/β). (*Tableau I.1*) Les différents méthylosides sont ensuite séparés par chromatographie sur colonne DOWEX.

³ Wu, J., Serianni, A. S. *Carbohydr. Res.*, **1991**, 210, 51.

Tableau I.1 : % des différents méthylosides et de D-xylose dans le brut de glycosylation du D-xylose par le méthanol.

Produit	I.2	I.3	I.4	I.5	D-xylose
%	43	50	2	4	1

*le % est déterminé par intégration des carbones C-1 des différents composés en mélange par spectrométrie RMN ¹³C.

Le taux de conversion est excellent puisque seul 1% des produits présents dans le milieu réactionnel correspond à du D-xylose n'ayant pas réagi.

De la même façon, grâce à une catalyse acide (HCl) dans du méthanol anhydre, le L-arabinose est transformé en 3 méthylosides⁴ : 2 sous forme furanosique (forme α/β) et 1 sous forme pyranosique (forme β). Le rendement global de cette réaction est de 73%. (Schéma I.4)

Schéma I.4

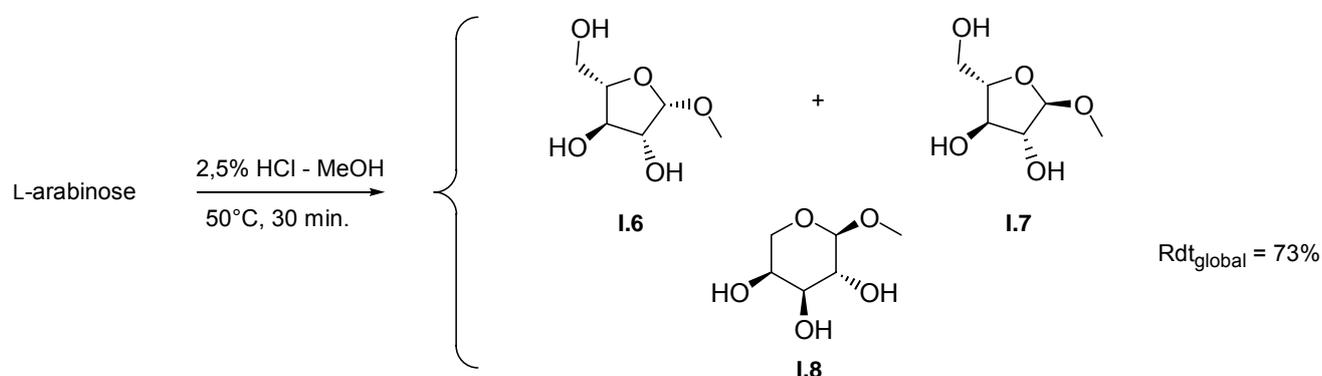


Tableau I.2 : % des différents méthylosides obtenus lors de la réaction de glycosylation du L-arabinose par le méthanol.

Produit	I.6	I.7	I.8
%	62,5	25	12,5

*le % est déterminé après séparation des différents méthylosides par HPLC préparative..

La proportion des furanoses α et β est de 87,5 % contre 12,5 % de la forme β-pyranose. La sélectivité est légèrement moins bonne que dans le cas du D-xylose. (Tableau I.2)

Cette méthode de formation, par simple catalyse acide dans du méthanol, est intéressante car elle peut être adaptée aussi bien au D-xylose qu'au L-arabinose. En effet, une publication de 2001 montre que l'utilisation d'une quantité catalytique de chlorure d'acétyle dans le méthanol anhydre, permet d'obtenir presque quantitativement les méthylosides dérivés du D-xylose et du L-arabinose sous forme furanosique (99% pour les méthylosides dérivés du D-xylose et 84% pour ceux dérivés du L-

⁴ Morota, T., Sasaki, H., Nishimura, H., Sugama, K., Chin, M., Mitsuhashi, H. *Phytochemistry* **1989**, 28, 2149.

arabinose)⁵ Les différents mélanges de méthylosides formeront pour être purifiés la mise en œuvre de techniques de séparation assez longues et délicates (chromatographie avec gradient d'éluion ou HPLC préparative).^{5,6}

2. Formation d'allyl α / β -pentofuranosides.

De la même manière, le D-xylose et le L-arabinose peuvent être transformés en allyl furanosides par catalyse acide en présence d'un excès d'alcool allylique avec des rendements de 74 et 88%. (Schéma I.5, Tableau I.3)

Schéma I.5

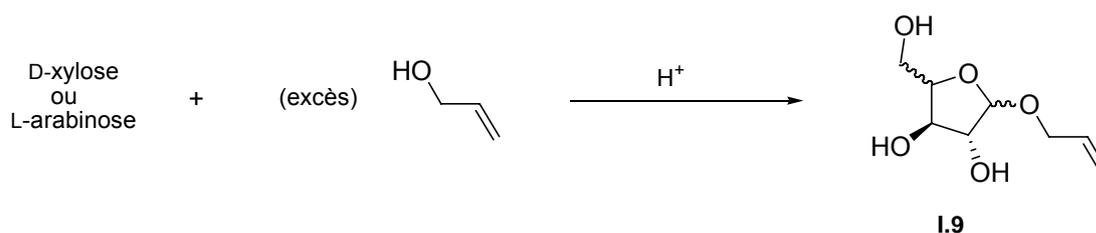


Tableau I.3 : Conditions opératoires et rendements des réactions de glycosylation du D-xylose et du L-arabinose par l'alcool allylique.

	Produits	Conditions opératoires	Rendement	Références
D-xylose	I.9a	HCl, excès d'alcool, temp.amb., 5h.	74%	⁶
L-arabinose	I.9b	H ₂ SO ₄ , CaSO ₄ , excès d'alcool, 0 à 40°C	88%	⁷

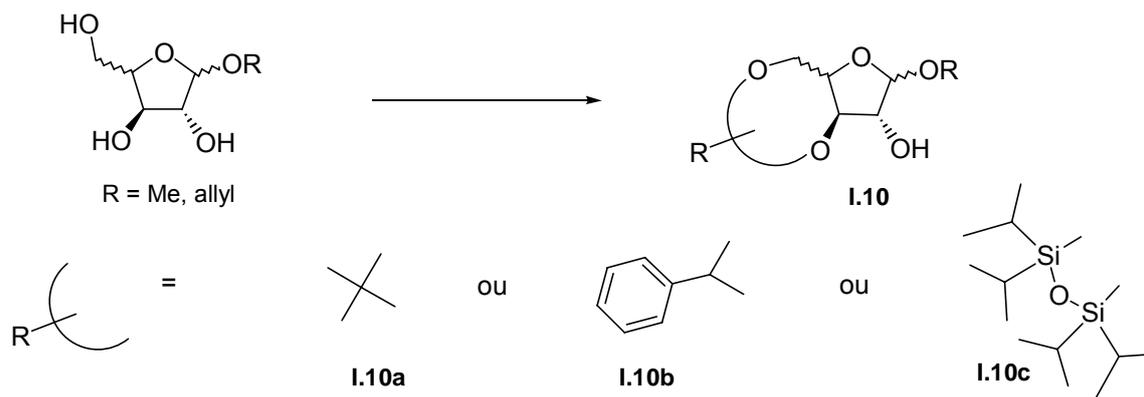
Selon les auteurs, seuls les anomères α et β de l'allylfuranoside sont formés. La synthèse de ces méthylosides et allylosides semble pouvoir être adaptée aussi bien au D-xylose qu'au L-arabinose. Elle permet d'obtenir sélectivement ces deux sucres sous forme furanosique. Par la suite, afin d'obtenir des groupements protecteurs différenciés en C-2 et C-3, il faudra impérativement jouer sur la réactivité plus importante de l'hydroxyle primaire en C-5, et former un pont entre l'hydroxyle en C-5 et C-3, soit un acétonide ou un benzylidène soit un pont siloxane. (Schéma I.6)

⁵ Schulze, O., Voss, J., Adiwidjaja, G. *Synthesis*, **2001**, 2, 229.

⁶ Defaye, J., Guillot, J. M. *Carbohydr. Res.*, **1992**, 228, 47.

⁷ Finch, P., Iskander, G. M., Siriwardena, A. H. *Carbohydr. Res.*, **1991**, 210, 319.

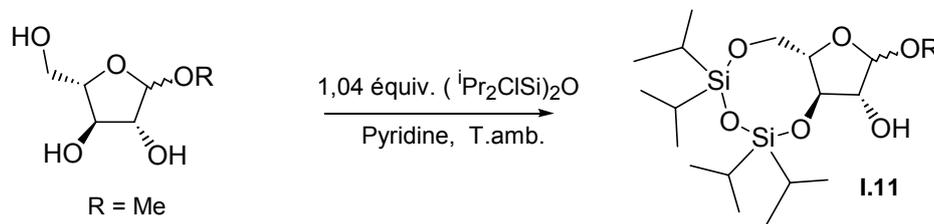
Schéma I.6



• La formation d'un acétonide^{8,9} ou d'un benzylidène⁹ sur les hydroxyles en C-3 et C-5 de méthylxylofuranosides a été de nombreuses fois décrite. Cependant, on ne trouve aucun exemple dans la littérature de ce type de protection avec le L-arabinose, pas plus d'ailleurs, que sur d'autres pentofuranosides présentant les fonctions hydroxyles et hydroxyméthyle en position relative *trans*.

• La formation d'un pont siloxane¹⁰ n'a, quant à elle, pour l'instant, été décrite que sur des pentofuranoses dont les liaisons Carbone-Carbone entre C-4 et C-5 et la liaison Carbone-Oxygène en C-3 sont en position *trans*. (Schéma I.7)

Schéma I.7



Si la formation d'un pont siloxane était adaptable au méthyl xylofuranoside, l'obtention d'un dérivé iodé en C-5 possédant deux groupements protecteurs différents en 2 et 3 nécessiterait, par la suite, de nombreuses étapes.

En résumé, quoique facile à mettre en œuvre et permettant des rendements intéressants, le passage par la formation d'alkyl pentofuranosides ne sera pas la méthode la plus adaptée dans notre cas. En effet, elle ne permettra la différenciation des deux hydroxyles secondaires en C-2 et C-3 qu'au prix de très nombreuses étapes de protection / déprotection des hydroxyles.

⁸ Fleet G. W. J., Son, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 31, 3615.

⁹ Liptak, A., Kerekgyarto, J., Szabo, L., Harangi, J. *Acta. Chim. Hung.* **1987**, 124, 315

¹⁰ a) Gotfredsen, C. H., Jacobsen, J. P., Wengel, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6941.

b) Satoshi, K., Yasuyuki, K., Tadashi, I., Yasuo, G., Isao, K. *Carbohydr. Res.*, **1995**, 268, 307.

c) Gotfredsen, C. H., Jacobsen, J. P., Wengel, J. *Bio. Med. Chem.* **1996**, 4, 1217.

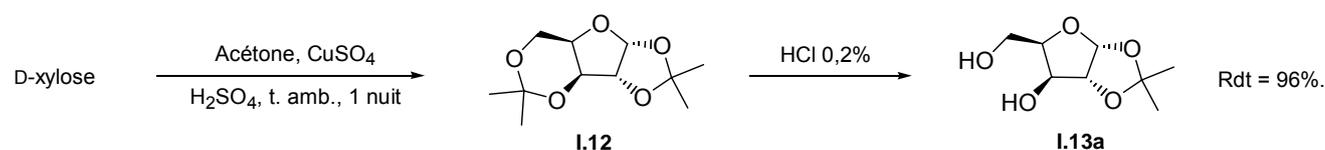
d) Lemoine, R. C., Magon, A., Hecker S.J. *Bio. Med. Chem. Let.* **2002**, 12, 1121.

B. Formation de 1,2-*O*-isopropylidène-pentofuranoses.

1. En série D-xylose.

La formation de 1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranoside est une méthode bien connue¹¹ de protection du D-xylose. Cette synthèse se déroule en deux étapes. La première consiste en la formation du 1,2:3,5-di-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.12** à partir du D-xylose dans l'acétone en présence d'une catalyse acide. La seconde est la déprotection sélective en milieu très légèrement acide de l'isopropylidène en position 3,5 afin de former le produit **I.13a**. Le rendement des deux étapes est de 96%. (*Schéma I.8*)

Schéma I.8



Ces deux réactions permettent, non seulement, d'obtenir le D-xylose sous forme furanosique mais également de différencier les deux hydroxyles secondaires en C-2 et C-3. Elle semble donc être une méthode de choix

2. En série L-arabinose.

L'emploi de catalyseurs acides tels que le chlorure de zinc anhydre, l'acide phosphorique¹², l'iode¹³, le chlorure de fer anhydre¹⁴ ou le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans l'acétone sur le L-arabinose conduit à la formation non pas du composé **I.13b** sous forme furanosique mais du composé thermodynamiquement le plus stable : le 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- β -L-arabinopyranose **I.14**. (*Schéma I.9*) L'emploi de sulfate de cuivre anhydre en tant qu'acide de Lewis dans l'acétone¹⁵ ainsi que celui de 2,2-diméthoxypropane dans le DMF anhydre avec de l'acide paratoluène sulfonique (APTS)¹⁶ permet la formation majoritaire du produit monoacétalé sous forme pyranosique **I.15** mais pas la formation de l'acétonide sous forme furanosique **I.13b**.

¹¹ Levene, P. A., Raymond, A. L. *J.Biol.Chem.*, **1933**, 102, 317.

¹² Schmidt, O. Th. *Methods in Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 318.

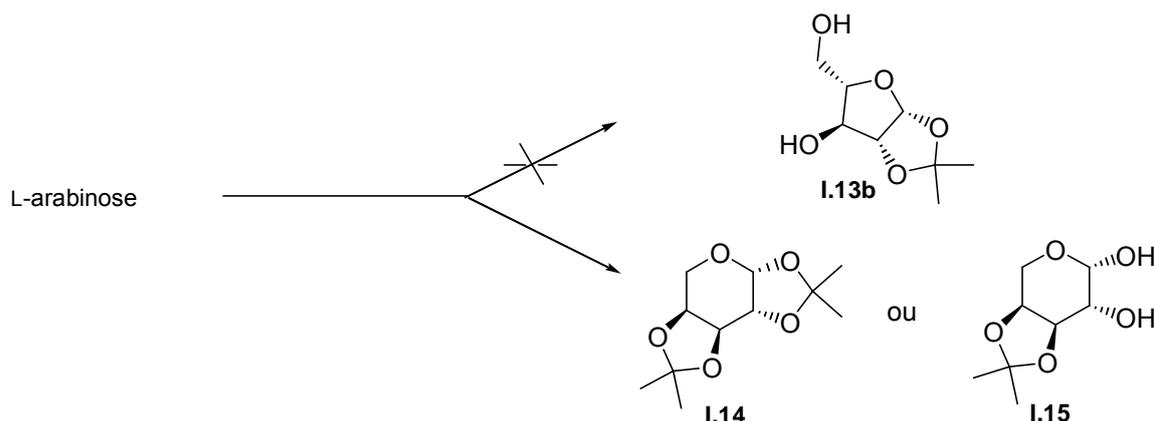
¹³ Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415.

¹⁴ Singh, P. P., Gharia, M. M., Dasgupta, F., Srivastava, H.C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 439

¹⁵ Morgenlie, S. *Acta. Chem. Scand.* **1975**, 29, 367

¹⁶ Gelas, J., Horton, D. *Carbohydr. Res.*, **1975**, 45, 181.

Schéma I.9



La formation du 1,2-*O*-isopropylidène-β-L-arabinofuranose **I.13b** s'effectue en 2 étapes à partir du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-α-D-galactofuranose **I.16** avec un rendement global de l'ordre de 90 %.¹⁷ (Schéma I.10) Cette transformation peut s'effectuer selon deux méthodes (Tableau I.4).

Schéma I.10

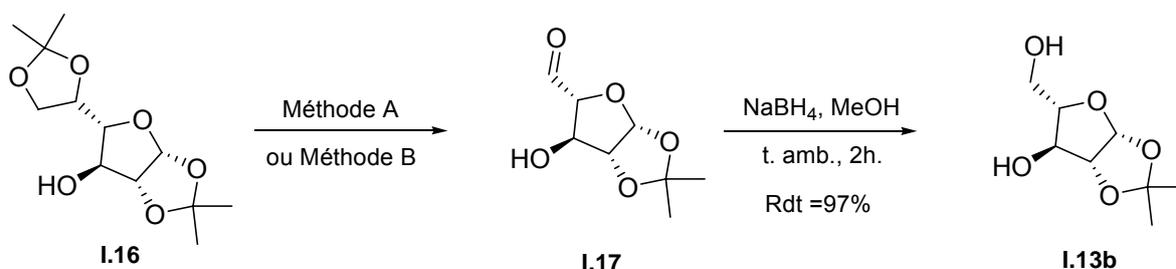


Tableau I.4 : Méthodes de formation de l'aldéhyde **I.17** à partir du 1,2-5,6-di-*O*-isopropylidène-α-D-galactofuranose.

	Conditions opératoires	Rendement
Méthode A	NaIO ₄ /H ₅ IO ₆ 1éq. / 0,5 éq.EtOAc, t. amb., 5h.	94%
Méthode B	1)10% AcOH-H ₂ O, t. amb. 24h.2) NaIO ₄ , MeOH, H ₂ O, 3h.	92%

L'aldéhyde **I.17** est ensuite réduit en alcol primaire **I.13b** par l'action du borohydrure de sodium (NaBH₄) avec un rendement de 97%.

Ces deux voies de synthèse sont des méthodes de choix pour obtenir le 1,2-*O*-isopropylidène-β-L-arabinofuranose en grande quantité car les méthodes utilisant le L-arabinose comme produit de départ sont rarement directes et/ou ne permettent pas d'aussi bons rendements.

¹⁷ a) Morgenlie, S. *Acta. Chem. Scand.* **1973**, 27, 3609

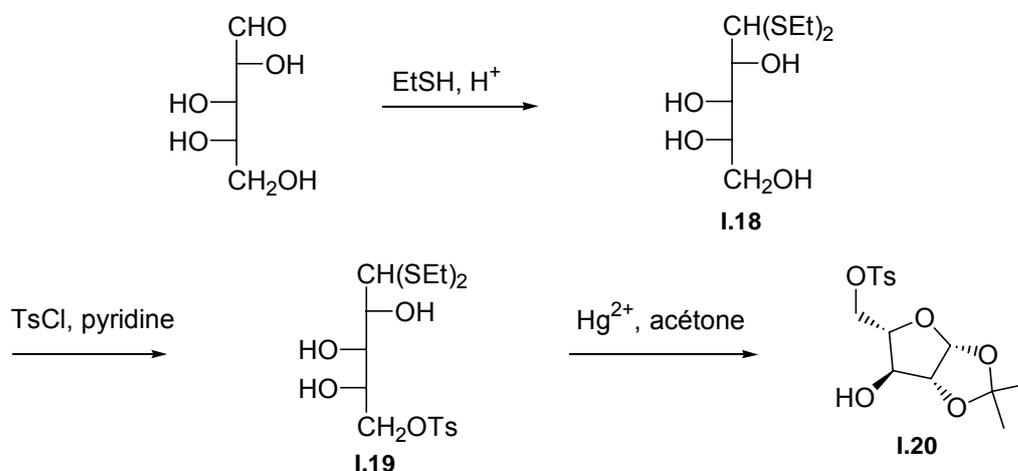
b) Zhen-Dan, S., Bing-Hui, Y., Yu-Lin, W. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 3287.

Deux voies de synthèse du 1,2-*O*-isopropylidène-β-L-arabinofuranose ont été décrites dans la littérature directement à partir du L-arabinose :

- En 1995, Rauter et coll¹⁸ ont montré que l'emploi de Zéolithes HY dans l'acétone permet de former sous contrôle cinétique le 1,2-*O*-isopropylidène-β-L-arabinofuranose **I.13b** en quantité majoritaire par rapport au produit thermodynamiquement le plus stable : le 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidènepyranose **I.14**. L'intérêt de cette méthode est d'utiliser en tant que catalyseur acide le Zéolithe HY, facilement régénéré (lavages par du nitrate d'ammonium puis calcination). D'un point de vue du coût cette réaction semble donc intéressante. Cependant, son rendement est faible en 1,2-*O*-isopropylidène-β-L-arabinofuranose **I.13b** (37%) par rapport au 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidènepyranose **I.14** (24%), et une étape de séparation sera nécessaire. Ce n'est donc pas une procédure idéale dans notre cas.

- Une seconde méthode¹⁹ (*Schéma I.11*) utilise le passage par un dithioacétal formé directement à partir du L-arabinose. Le dithioacétal²⁰ **I.18** est formé par traitement du L-arabinose par de l'éthanethiol en milieu acide. L'hydroxyle primaire du composé **I.18** est tosylé puis, le composé **I.19** est déthioacétalisé grâce à l'action d'ions mercuriques dans l'acétone. On obtient l'acétonide **I.20** avec un rendement de 56% à partir du composé **I.18**.

Schéma I.11



Cette méthode semble intéressante car elle serait adaptable aux deux sucres et permettrait l'obtention des formes furanosiques. Elle permet également la différenciation des hydroxyles en C-2 et C-3. Une fois l'hydroxyle en C-3 protégé, l'iodation de l'hydroxyle primaire ne nécessitera pas la déprotection de ce dernier. En effet, elle pourra être effectuée directement par substitution du groupe

¹⁸ Rauter, A., Ramôa-Ribeiro, F., Fernandes, A. C., Figueiredo, J. A. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 6529.

¹⁹ a) Levene, P.A., Compton, J. J. *Biol. Chem.* **1936**, *116*, 189.

b) Fleet, G.W.J., Shing, T.K.M. *Tetrahedron Lett* **1983**, *24*, 3657.

²⁰ Zinner, H. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 780.

partant tosylate grâce à l'action d'iodure de sodium²¹. On obtiendra donc les iodures souhaités en 5 étapes.

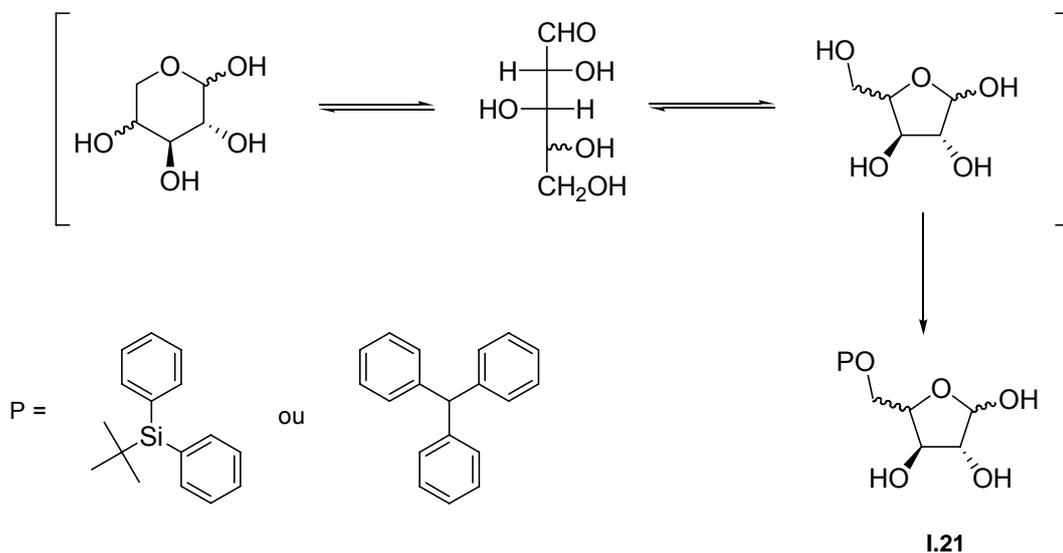
Cependant, le rendement sur deux étapes du composé **I.18** au composé **I.20** n'est que de 56%, ce qui laisse présager un rendement global relativement faible sur les cinq étapes. De plus, la formation du composé **I.19** nécessite l'utilisation d'éthanethiol qui, en plus d'être délicat à manipuler, est assez toxique. Le passage de **I.19** à **I.20** nécessite, quant à lui, l'emploi de sels mercuriques ce qui d'un point de vue environnemental surtout dans un contexte de valorisation d'agro-ressources est loin d'être intéressant.

Le passage par un 1,2-O-isopropylidène-pentofuranose paraît être une méthode intéressante en ce qui concerne le D-xylose, mais restera difficilement adaptable au L-arabinose et donc *a fortiori* au mélange des deux sucres.

C. Formation de 5-O-trityl ou 5-O-silyl-pentofuranoses.

La troisième méthode permettant d'obtenir le D-xylose et le L-arabinose sous forme furanosique est la protection sélective de l'hydroxyle primaire du D-xylose et du L-arabinose. Cette protection empêche la formation d'un cycle pyranose car l'hydroxyle primaire ne peut plus entrer dans la formation du cycle. On obtient donc sélectivement la forme furanosique. (Schéma I.12)

Schéma I.12



Afin que la protection de l'hydroxyle primaire soit sélective, il est nécessaire d'employer des groupements protecteurs encombrés, par exemple : un groupement trityle ou un groupement *tert*-butyldiphénylesilyle.

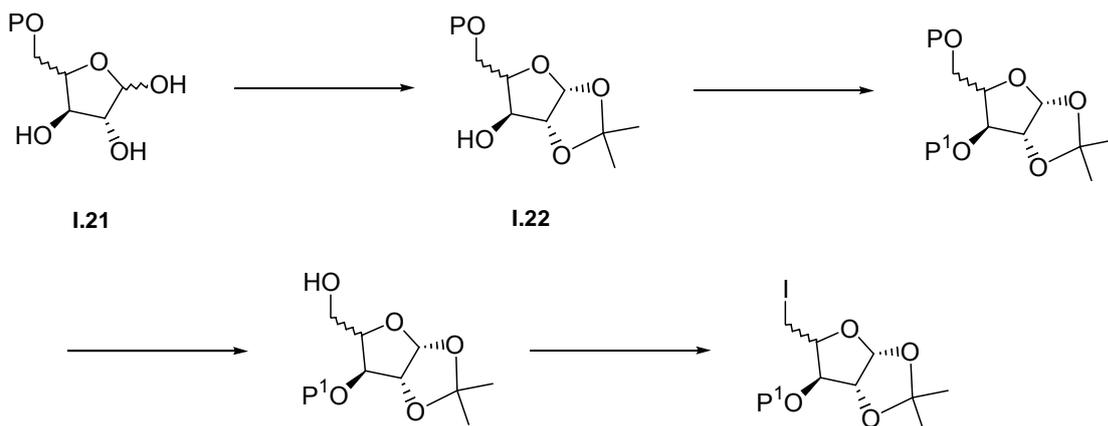
- La protection de l'hydroxyle primaire par le chlorure de trityle a été décrite dans la littérature aussi bien à partir du D-xylose²² que du L-arabinose²³.

²¹ Srivastava, V. K., Lerner, L. M. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 24

• La formation de 5-*O*-*tert*-butyldiphénylsilyl-pentofuranose n'est décrite dans la littérature, que sur le L-arabinose.²⁴

A partir des composés **I.21**, les hydroxyles en position 1 et 2 pourront être protégés par formation d'un isopropylidène (*Schéma I.13*). Cette protection nous permettra de différencier les hydroxyles en 2 et 3. Une fois l'alcool en 3 protégé, le groupement trityle ou silyle sera éliminé et l'hydroxyle primaire ainsi libéré pourra être substitué par un iode.

Schéma I.13



Il est intéressant de noter que les groupements protecteurs utilisés lors de la première étape sont relativement encombrants. Les fonctions trityle et silyle utilisées pour protéger l'hydroxyle primaire en 5 seront par la suite éliminées. En terme d'économie d'atomes, ce procédé n'est donc pas sans faille. De plus, dans le cas de la formation des 5-*O*-*tert*-butyl diphénylsilyl-pentofuranosides, le coût du réactif silylé utilisé est relativement élevé.

Malgré ces quelques points négatifs, cette méthode passant par la formation de 5-*O*-trityl ou 5-*O*-silyl-pentofuranosides semble être la plus adaptée à notre contexte. Les trois critères essentiels influant sur le choix du système de protection énoncés en introduction sont, dans ce cas, respectés. En effet, nous obtenons bien les formes furanoses de nos deux sucres ; la méthode est adaptable aussi bien au D-xylose qu'au L-arabinose et les hydroxyles en 2 et 3 peuvent être différenciés.

Nous venons de voir dans ce paragraphe que la méthode la plus adéquate de formation de iodo-pentofuranoses consistait en un passage par la formation de 5-*O*-trityl ou 5-*O*-silyl-pentofuranosides

²² a) Kam, L. B., Oppenheimer, N. J. *Carbohydr. Res.*, **1979**, 77, 275.

b) Yamauchi, S., Kinoshita, Y., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2000**, 64, 1563.

²³ a) Watanabe, K. A., Choi, W. B. PCT in Appl, **2001**, WO 2001034618, Appl, WO2000-US31107, Chem. Abstract, **2001**, 134, 353479.

b) Cabaret, D., Walkselman, M. *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 2253

²⁴ Genu-Dellac, C., Gosselin, G., Imbach, J.L. *Carbohydr. Res.*, **1991**, 216, 249.

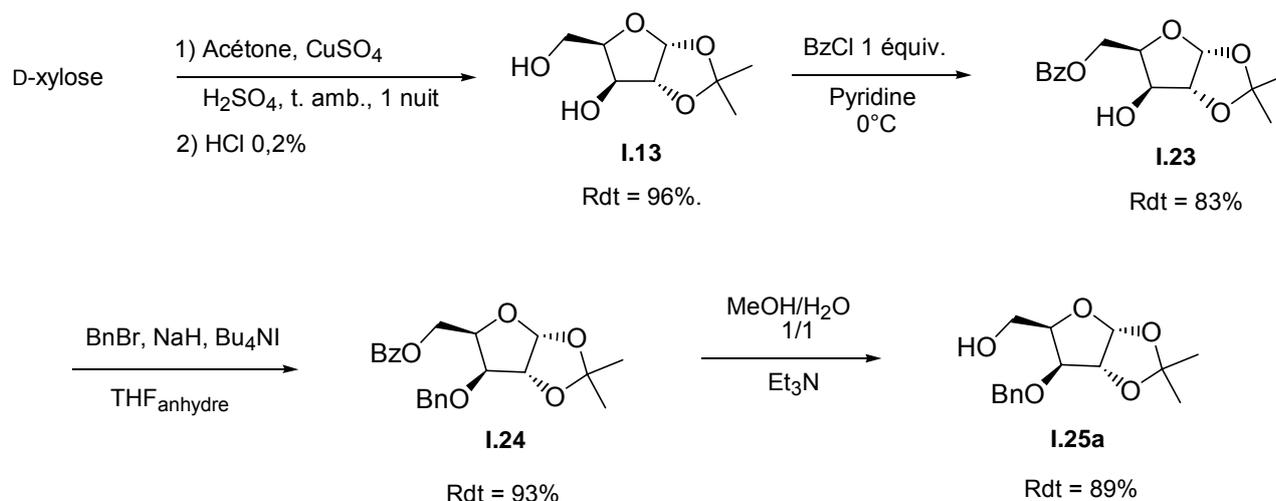
Cependant, le but de nos travaux, outre la formation de deux iodo-pentofuranoses épimères à partir de nos deux sucres de départ, était l'ouverture de ces iodosucre par élimination réductrice (réaction de Vasella). Nous avons donc voulu mener ces deux aspects de notre travail de front. Nous avons débuté nos travaux par la mise au point d'une méthode de synthèse simple et efficace du 3-O-benzyl-5-iodo-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose à partir du D-xylose comportant peu d'étapes et n'utilisant aucun réactif coûteux sans se soucier de la possible adaptation de ce procédé au L-arabinose. Ce composé nous servira de modèle pour les réactions de Vasella puis, par la suite nous déterminerons une voie de synthèse de ce composé et de son épimère dérivé du L-arabinose adaptable simultanément aux deux sucres.

II. Résultats des travaux effectués.

A. Formation du 3-O-benzyl-5-deoxy-5-iodo-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose à partir du D-xylose.

La transformation du D-xylose en composé **I.25a** est décrite dans le Schéma I.14.

Schéma I.14



Le D-xylose est tout d'abord transformé en composé **I.13** sous forme furanosique possédant un isopropylidène en position 1,2 par catalyse acide dans l'acétone (Schéma I.14) avec un rendement de 96%.

L'hydroxyle primaire du 1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.13** est ensuite sélectivement protégé par un benzoate comme décrit dans la littérature²⁵. L'action d'un équivalent de chlorure de benzoyle dans la pyridine à 0°C permet d'obtenir le composé **I.23** avec un rendement de 83%. L'hydroxyle secondaire en C-3 du composé **I.23** est alors benzylé par du bromure de benzyle en présence de NaH et d'iodure de *n*-tétrabutylammonium avec un rendement de 93%. Cette étape est la

²⁵ Puech, F., Gosselin, G., Imbach, J. L. *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 3171.

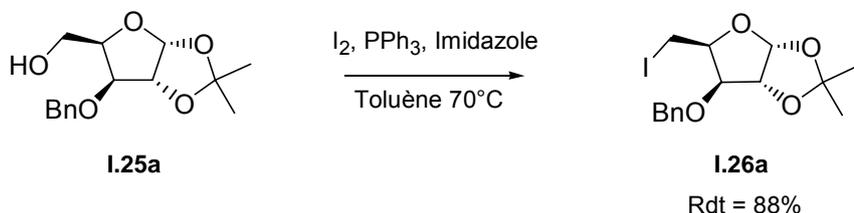
plus délicate de la séquence. La présence d'un benzoate en position 5 implique l'utilisation de solvant et de réactifs secs. Le THF doit donc être fraîchement distillé et l'iodure de *n*-tétrabutylammonium recristallisé et séché sous vide. La saponification du benzoate, lors de cette réaction entraînerait la formation d'un mélange de produits de monobenzilation (en position 5 ou 3) de dibenzilation et de 1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.13**.

Le benzoate en C-5 du composé **I.24** est, par la suite, saponifié par action de la triéthylamine dans un mélange méthanol/eau : 50/50 à température ambiante pour former le composé **I.25a** avec un rendement de 89%.

Ces 4 étapes nous ont donc permis de former le composé **I.25a** avec un rendement global de 66% à partir du D-xylose. Cette séquence a, par la suite, été optimisée en éliminant la plus grande part des purifications intermédiaires. Il ne subsiste plus que la purification finale du produit **I.25a** par chromatographie sur silice. Nous sommes parvenus dans ces conditions à augmenter le rendement global des 4 étapes à 89%.

Le composé **I.25a** est ensuite iodé en présence de triphénylphosphine et d'imidazole²⁶ pour former l'iodure **I.26a** avec un rendement de 88%. (*Schéma I.15*) Cependant, cette réaction reste laborieuse du point de vue de la purification car elle nécessite, dans un premier temps, la précipitation dans l'éther de l'oxyde de triphénylphosphine formé puis une purification sur colonne de silice.

Schéma I.15



Le rendement global des 5 étapes optimisées de formation de l'iodure **I.26a** à partir du D-xylose atteint 75%. Cette synthèse en plus d'être simple et d'avoir un excellent rendement global est intéressante car jusqu'à présent seules deux voies de formation du composé **I.25a** ont été décrites dans la littérature :

○ La première de ces méthodes (*Schéma I.16*) utilise le 1,2,5,6-di-*O*-isopropylidène-D-glucofuranose **I.27** comme produit de départ. L'hydroxyle libre en C-3 est benzylé en présence de NaH, d'iodure de *n*-tétrabutylammonium et de bromure de benzyle, puis, l'acétonide en 5,6 est sélectivement déprotégé en milieu acide pour former le diol **I.29**. Ce composé est ensuite traité par un

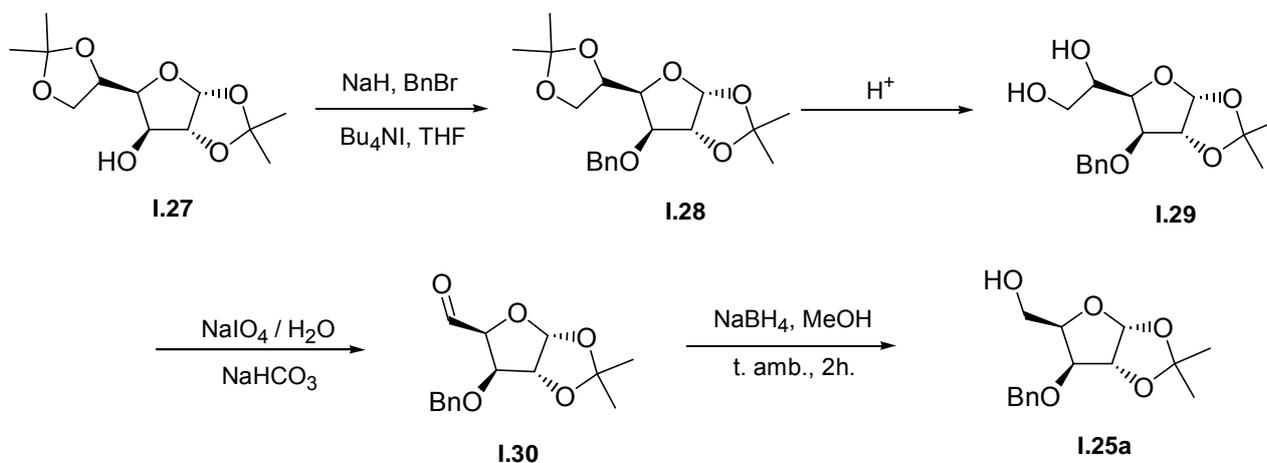
²⁶ a) Garreg, P. J., Johansson, R., Ortega, C., Samuelson, B., J. Chem. Soc, Perkin Trans 1, **1982**, 3, 681.

b) Gallos, J. K., Sarli, V. C., Stathakis, C. I., Koftis, T. V., Nachmia, V. R., Coutouli-Argyropoulou, E. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9351.

c) Skaanderup, P. R., Poulsen, C.S., Hyldtoft, L. Joergensen, M. R., Madsen, R. *Synthesis*, **2002**, 12, 1721

mélange $\text{NaIO}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$ permettant ainsi la formation de l'aldéhyde **I.30** par coupure oxydante de la liaison Carbone-Carbone du diol.

Schéma I.16



La fonction carbonyle du composé **I.30** est alors réduite par du borohydrure de sodium pour former l'alcool primaire correspondant **I.25a**. Le rendement global de formation de l'alcool **I.25a** à partir du 1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène-D-glucofuranose **I.27** est de 65%.²⁷ Notre méthode semble donc plus avantageuse du point de vue rendement (89% sur 4 étapes dans notre cas).

o La seconde décrite en 1998, par Hori et coll.²⁸ s'effectue directement à partir du D-xylose. Cette méthode est très semblable à la nôtre. L'acétonide **I.13a** est formé à partir du D-xylose mais au lieu de former sélectivement un ester de benzoyle à partir de l'hydroxyle primaire, ce dernier est tritylé ou silylé par le *tert*-butyldiphénylchlorosilane. L'hydroxyle en C-3 est alors benzylé puis l'hydroxyle primaire est déprotégé sélectivement. Dans le cas où ils procèdent à la tritylation de l'hydroxyle primaire, le rendement global de formation du composé **I.25a** est de 57%. Dans le cas de la silylation par le *tert*-butyldiphénylchlorosilane, le rendement global atteint 74%.

Notre méthode est donc la plus intéressante d'un point de vue rendement global (85%). De plus contrairement au chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle, le chlorure de benzoyle est très peu onéreux.

B. Méthodes adaptables aux deux sucres :

Cette méthode de formation du 3-*O*-Benzyle-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O* isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a**, possédant des protections différentes en C-2 et C-3, quoique permettant un rendement global de 75%, n'est pas adaptable au L-arabinose. La suite de nos travaux concerne la formation de ce composé et de son épimère dérivé du L-arabinose par une méthode pouvant être utilisée sur les deux sucres, voire sur un mélange des deux. Comme nous l'avons précédemment

²⁷ Anderson, R. C., Nabinger, R. C. *Tetrahedron Lett* **1983**, 27, 2741.

²⁸ Hori, K., Sawada, N., Ando, H., Ishida, H., Kiso, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3752.

énoncé, la solution la plus adéquate est le passage par les 5-O-trityl ou 5-O-silyl-pentofuranoses. Nous tenterons donc ces deux méthodes, dans un premier temps sur les deux sucres séparément, puis sur un mélange des deux épimères.

1. Passage par des 5-O-silyl-pentofuranoses.

Schéma I.17

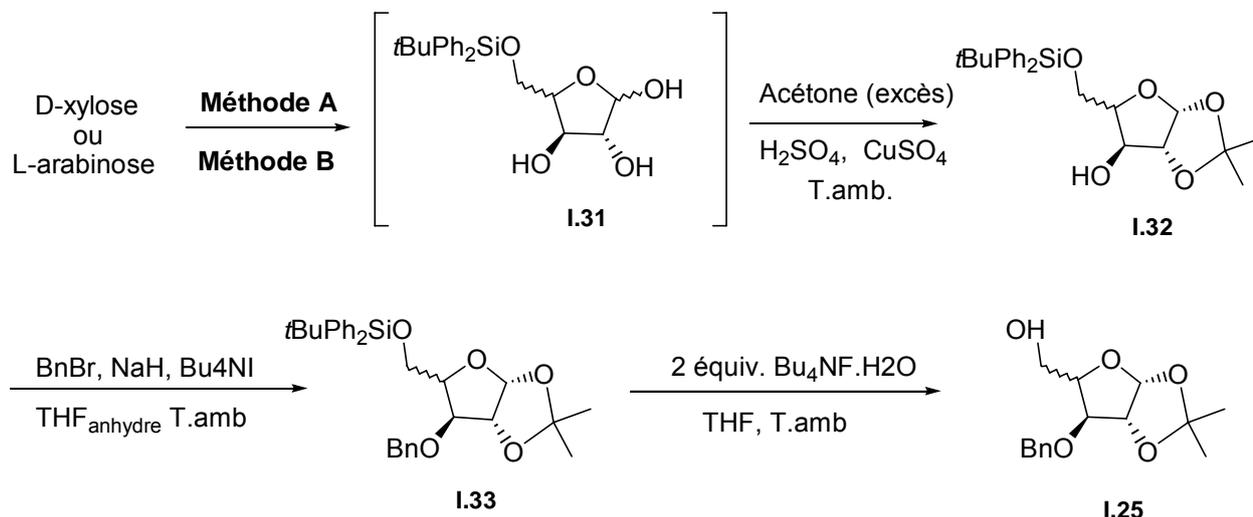


Tableau I.5 : Rendement des deux méthodes de protection de l'hydroxyle primaire du D-xylose et du L-arabinose.

	Rendement Méthode A	Rendement Méthode B
I.32a (dérivé du D-xylose)	40 %	56 %
I.32b (dérivé du L-arabinose)	37 %	53 %

Comme évoqué dans la littérature, l'action d'un équivalent de *tert*-butyldiphénylchlorosilane dans le diméthylformamide (DMF) en présence d'imidazole (**Méthode A**) permet l'obtention de la forme furanosique à partir du L-arabinose²⁴. (*Schéma I.17*) L'application, en parallèle, de cette méthode à nos deux sucres ne nous a pas permis une transformation totale des substrats de départ. Les deux milieux réactionnels ont été filtrés sur silice afin d'éliminer les substrats de départ et les résidus obtenus ont été soumis, sans autre purification, à de l'acétone en présence d'une catalyse acide pour former les produits **I.32**. Les rendements obtenus sur les deux étapes en produits **I.32a** dérivé du D-xylose et **I.32b** dérivé du L-arabinose sont de 40 % et 37 % respectivement (*Tableau I.5*).

La formation de ces deux produits a été testée dans des conditions différentes (**Méthode B**). Le D-xylose et le L-arabinose sont séparément soumis à l'action d'un équivalent de *tert*-

butyldiphénylchlorosilane mais cette fois-ci dans la pyridine à température ambiante. Une fois traités et filtrés, les bruts réactionnels sont, comme précédemment, soumis à l'action de l'acétone en présence d'acide sulfurique pour former les produits **I.32**. Les rendements, par cette méthode, ont été nettement améliorés (56 % pour le composé **I.32a** et 53 % pour le composé **I.32b**).

L'hydroxyle secondaire en C-3 des composés **I.32a** et **I.32b** est ensuite benzylé en présence de NaH, de bromure de benzyle et d'iodure de *n*-tétrabutylammonium dans le THF. Les produits **I.33a** et **I.33b** sont formés avec des rendements de 96 et 90% respectivement (*Tableau I.6*). Les temps de réaction varient de 12 heures pour le dérivé du D-xylose à 24 heures pour celui du L-arabinose. On remarque que la réactivité des dérivés issus du L-arabinose est toujours moins grande que celle des dérivés du D-xylose.

Tableau I.6 : Conditions opératoires et rendements de la réaction de benzylation de l'hydroxyle en position 3 des composés I.32a et I.32b.

	Conditions opératoires	Rendement
I.33a (dérivé du D-xylose)	t.amb. 12h	96%
I.33b (dérivé du L-arabinose)	t.amb. 24h	90%

Une fois les composés **I.33** formés, la fonction alcool primaire en C-5 est désilylée à température ambiante en présence de 2 équivalents de fluorure de *n*-tétrabutylammonium dans le THF. La désilylation s'effectue lentement mais les taux de conversion obtenus sont totaux et les rendements sont approximativement de 80% pour chacun des deux dérivés. (*Tableau I.7*)

Tableau I.7 Conditions opératoires et rendements de la réaction de désilylation de l'hydroxyle primaire des composés I.33a et I.33b.

	Conditions opératoires	Rendement
I.25a (dérivé du D-xylose)	t.amb. 36h	81%
I.25b (dérivé du L-arabinose)	t.amb. 48h	80%

L'hydroxyle primaire libre du composé **I.25b** est ensuite substitué par un iode. On obtient l'iodure **I.26b** (*Schéma I.18*) avec un très bon rendement de 82%. La réaction d'iodation n'a pas été de nouveau effectuée sur le composé **I.25a** car la faisabilité de cette réaction a déjà été montrée lors du paragraphe précédent (*Schéma I.15*). Le rendement obtenu lors de cette synthèse était de 88%.

Schéma I.18



Les rendements globaux des 5 étapes de formation du 3-*O*-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a** à partir du D-xylose et 3-*O*-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- β -L-arabinofuranose **I.26b** à partir du L-arabinose par cette méthode ont donc pu être amené jusqu'à 38% et 31% respectivement. Il semble évident que ces rendements pourront être augmentés en limitant au maximum les purifications intermédiaires. Cette synthèse en 5 étapes a, par la suite, été effectuée sur un mélange équimolaire de D-xylose et de L-arabinose. On obtient un mélange des produits **I.26a** et **I.26b** avec un rendement global de 30%. De la même manière que précédemment, ce rendement pourra sans aucun doute être optimisé en éliminant les diverses étapes de purifications intermédiaires.

Les proportions en composés **I.26a** et **I.26b** du mélange finalement obtenu ont été déterminés par spectrométrie RMN ^1H . (*Schéma I.19*) Les deux doublets des protons anomériques et les deux multiplets du proton H₄ sont intégrés ce qui nous permet de déterminer un rapport d'environ 58/42 respectivement en composés **I.26a/I.26b**.

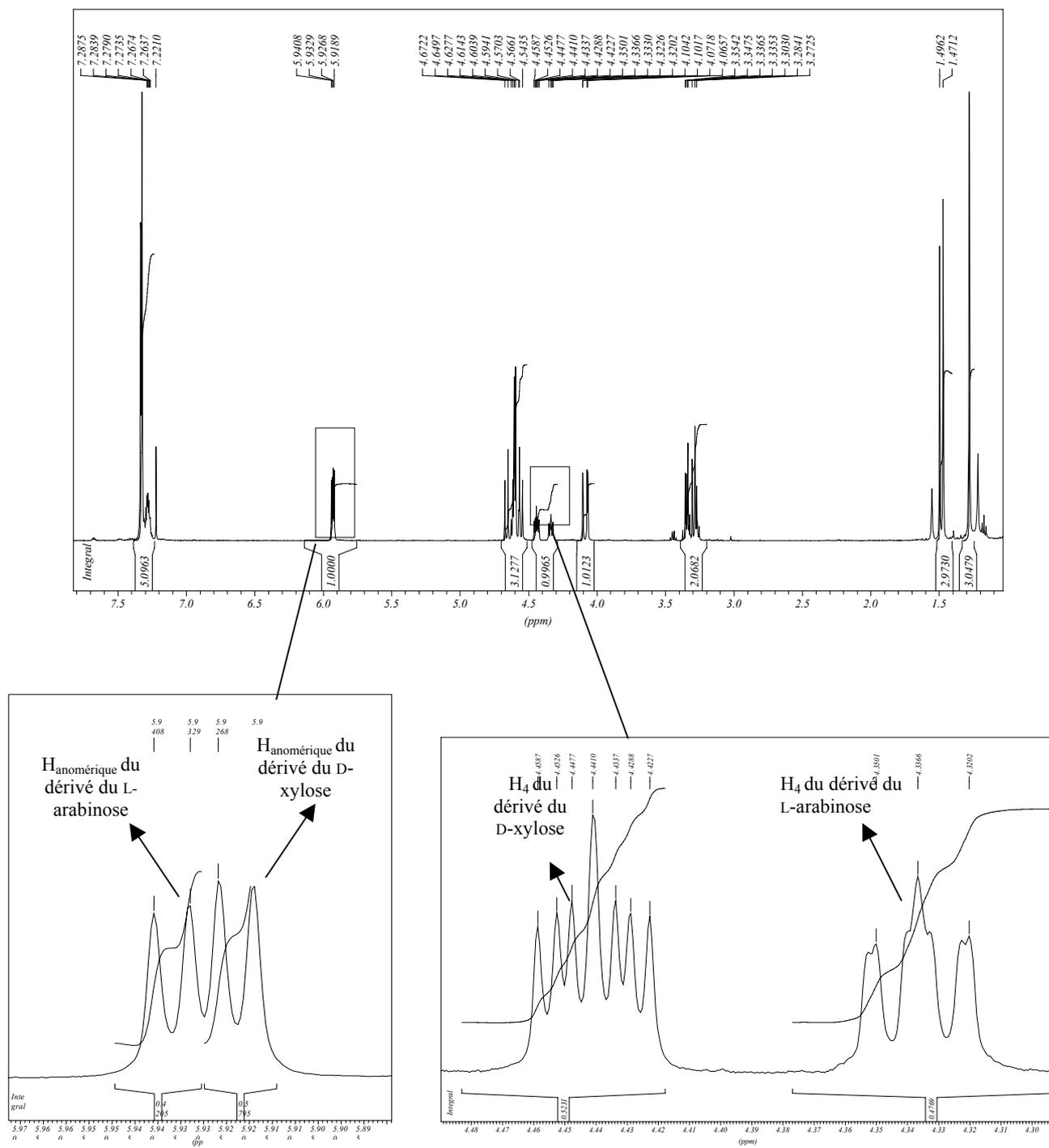
En conclusion, nous sommes parvenus dans un premier temps à former le 3-*O*-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a** et le 3-*O*-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- β -L-arabinofuranose **I.26b** à partir du D-xylose et du L-arabinose par une même méthode. Puis, cette méthode a pu être adaptée sans réel problème à un mélange équimolaire de D-xylose et de L-arabinose.

Les trois critères essentiels auxquels devait répondre notre système de protection ont donc été respectés. Cependant, les rendements obtenus lors des 5 étapes de cette voie de synthèse restent à optimiser. En effet, le rendement global de formation du composé **I.26a** à partir du D-xylose est de 38%, celui du composé **I.26b** à partir du L-arabinose est de 31% et celui du mélange **I.26a/I.26b** à partir d'un mélange de D-xylose et de L-arabinose est de 30%.

Ces différents rendements pourraient sans aucun doute être améliorés en éliminant au maximum les différentes étapes de purifications intermédiaires.

Le réactif silylé utilisé lors de la première étape de cette méthode est très onéreux. Nous allons donc tenter de former les composés **I.26a** et **I.26b** par une méthode similaire mais en utilisant cette fois-ci le chlorure de trityle bien moins cher.

Schéma I.19 : Spectre RMN ^1H du mélange **I.26a/I.26b** enregistré sur un appareil BRUKER de type DRX 500 (500 MHz).



2. Passage par des 5-O-trityl-pentofuranoses.

De la même façon, nous avons tout d'abord travaillé en parallèle sur le D-xylose et le L-arabinose. (Schéma I.20) Ces derniers sont soumis à l'action d'un équivalent de chlorure de trityle dans la pyridine anhydre pour former les composés **I.34**. Les temps de réaction sont très longs et malgré cela, la transformation des sucres de départ n'est pas totale. Sur plaque CCM, outre les sucres de départ visibles en pied et le produit **I.34**, deux produits moins polaires apparaissent en cours de

réaction. On peut supposer que ces produits correspondent aux deux anomères ditritylés **I.37** (non isolés) suivants :

Schéma I.20

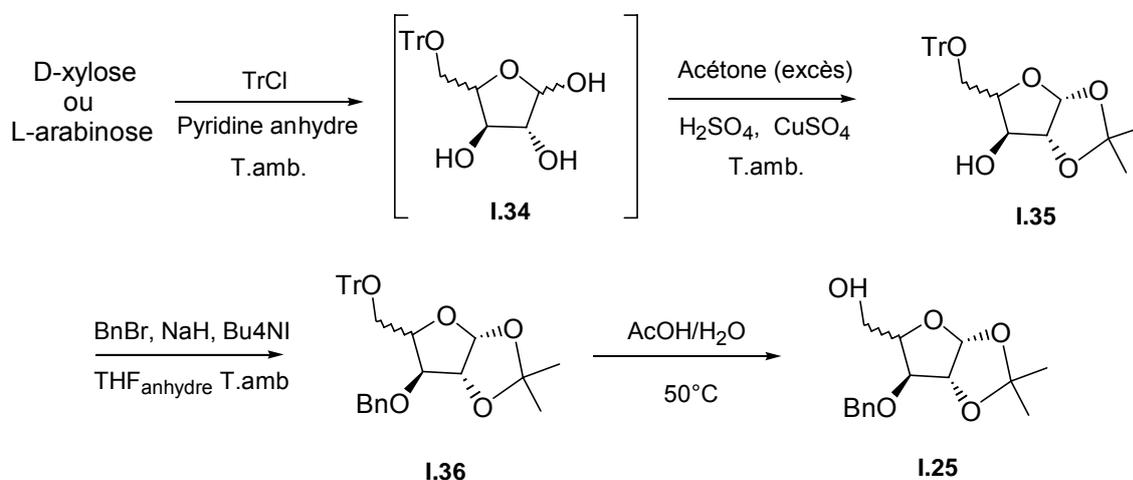
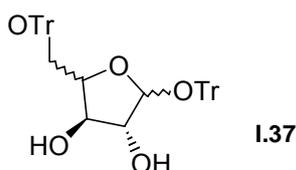


Schéma I.21



Les bruts réactionnels sont traités et filtrés afin d'éliminer les sucres de départ. Puis, les résidus obtenus sont dissous dans l'acétone en présence de CuSO_4 anhydre et de H_2SO_4 , à température ambiante pour former les acétonides **I.35a** et **I.35b** avec des rendements sur les deux étapes de 54 % et 55 % respectivement.

Afin d'augmenter le rendement de ces deux synthèses, nous avons tenté d'augmenter la conversion des réactions de tritylation en chauffant les milieux réactionnels à 40-50°C. Dans ces conditions, les spots correspondant aux dérivés tritylés attendus diminuent au profit des spots plus apolaires des composés ditritylés. Après 3 jours de chauffage, les bruts réactionnels sont traités, filtrés et dissous dans l'acétone acide pour former les acétonides. Les rendements en produits **I.35a** et **I.35b** ne sont plus que de 32% et 34%.

L'augmentation de la proportion de composés ditritylés par chauffage a déjà été décrite par Oppenheimer en 1979²⁹ qui a étudié la tritylation directe de 4 D-pentoses par une quantité équimolaire de chlorure de trityle dans la pyridine. Ces travaux effectués sur le D-arabinose ont montré la formation des deux produits mono et ditritylés suivants :

²⁹ Kam, L. B., Oppenheimer, N. J. *Carbohydr. Res.*, **1979**, 77, 275.

Schéma I.22



Tableau I.8 : Rendement en produit I.38 lors de la réaction de tritylation de l'hydroxyle primaire du D-arabinose en fonction de la température.

Température	Rendement en I.38
20-23°C	60%
37°C	25%
55°C	<10%

La réaction menée entre 20 et 23°C permet d'obtenir le 5-O-trityl-D-arabinofuranose **I.38** avec un rendement de 60%. L'augmentation de la température réactionnelle implique la diminution du composé monotritylé **I.38** (25% à 37°C et <10% à 55°C) au profit du composé **I.39** (Schéma I.22, Tableau I.8).

Bien que nos rendements n'aient pu être améliorés, nous sommes parvenus à former les deux 5-O-trityl-pentofuranoses **I.35a** et **I.35b** attendus.

L'hydroxyle secondaire en C-3 des composés **I.35a** et **I.35b** est ensuite benzylé en présence de NaH, de bromure de benzyle et d'iodure de *n*-tétrabutylammonium pour former les produits **I.36a** et **I.36b** avec des rendements de 87 et 84% respectivement. (Tableau I.9) Les temps de réaction varient de 15 heures pour le dérivé du D-xylose à 26 heures pour celui du L-arabinose. Encore une fois, on remarque que la réactivité des dérivés issus du L-arabinose est toujours moins grande que celle des dérivés du D-xylose.

Tableau I.9 : Conditions opératoires et rendements de la réaction de benzylation de l'hydroxyle en position 3 des composés **I.35a** et **I.35b**.

	Conditions opératoires	Rendement
I.36a (dérivé du D-xylose)	t.amb. 15h	87%
I.36b (dérivé du L-arabinose)	t.amb. 26h	84%

Les composés **I.36** sont ensuite détritylés à 50°C en présence d'un mélange AcOH/H₂O : 60/40. Les composés **I.25a** et **I.25b** sont formés avec des rendements respectifs de 79% et 77%. (Tableau I.10) Ces réactions de détritylation des composés **I.36a** et **I.36b** ont le désavantage d'être longues (6jours pour le composé dérivé du D-xylose et 7 jours, pour celui dérivé du L-arabinose). Les

deux composés **I.25a** et **I.25b** ne seront, cette fois-ci, pas iodés car la faisabilité de ces réactions a déjà été prouvée précédemment.

Tableau I.10 : Conditions opératoires et rendements de la réaction de détrylation de l'hydroxyle primaire des composés **I.36a** et **I.36b**.

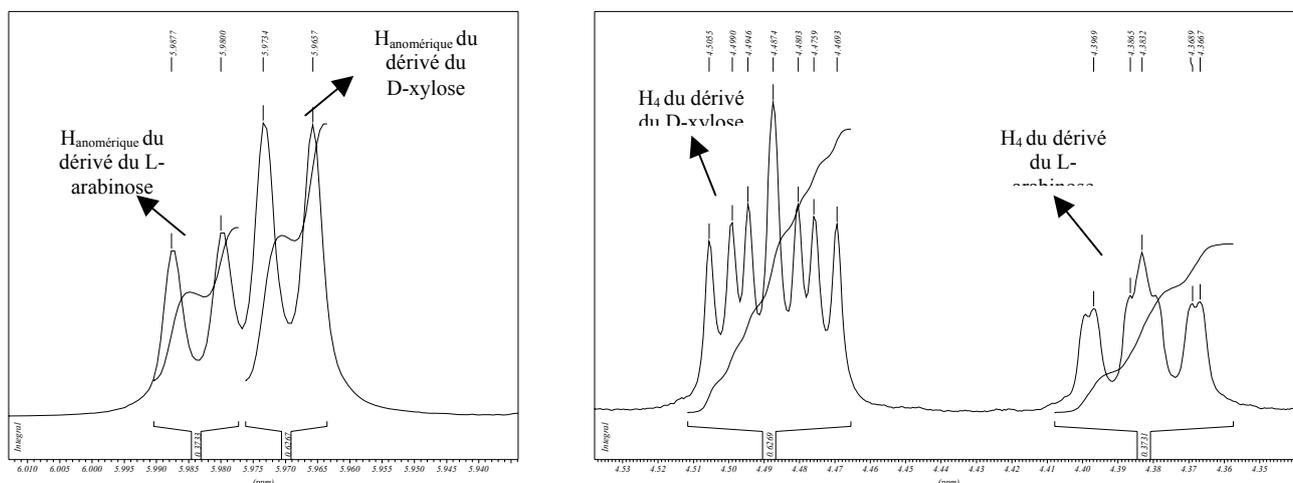
	Conditions opératoires	Rendement
I.25a (dérivé du D-xylose)	50°C, 6 jours	79%
I.25b (dérivé du L-arabinose)	50°C, 7 jours	77%

Les rendements globaux des 4 étapes de formation des 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylo et β -L-arabinofuranose **I.25a** et **I.25b** à partir du D-xylose et du L-arabinose par cette voie ont pu être amenés jusqu'à 37% et 35% respectivement.

Les rendements globaux de formation des dérivés iodés correspondants **I.26a** et **I.26b** par cette méthode seront donc de 32% et 29% respectivement. Comme dans le paragraphe précédent, ces rendements pourront sans aucun doute être augmentés en limitant au maximum les purifications intermédiaires.

Ces 5 étapes de synthèse ont, par la suite, été effectuées sur un mélange équimolaire de D-xylose et de L-arabinose. On obtient un mélange des produits **I.26a** et **I.26b** avec un rendement global sur les cinq étapes de 28%. Les proportions en composés **I.26a** et **I.26b** du mélange finalement obtenu ont été déterminés par spectrométrie RMN ^1H . (*Schéma I.23*) Les deux doublets des protons anomériques et les deux multiplets du proton H₄ sont intégrés ce qui nous permet de déterminer un rapport d'environ 63/37 respectivement en composés **I.26a/I.26b**.

Schéma I.23 : Spectre RMN ^1H du mélange **I.26a/I.26b** enregistré sur un appareil BRUKER de type DRX 500 (500 MHz).



III. Conclusion.

Ces travaux nous ont permis :

- En premier lieu, d'accéder au 3-*O*-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a** à partir du D-xylose en 5 étapes avec un rendement global de 75%.

Cette méthode n'est pas adaptable au L-arabinose. Elle ne répond donc pas à l'un des trois critères essentiels régissant le choix du système de protection de nos deux sucres de départ. Cependant, l'intermédiaire **I.25 a** de cette synthèse est formé par cette méthode avec un rendement de 85%. Les différentes méthodes de la littérature relatant la formation de ce composé ne permettent pas d'aussi bons rendements et nécessitent des réactifs plus coûteux.

- Dans un second temps, nous avons mis au point deux séquences réactionnelles adaptables à la fois au D-xylose et au L-arabinose permettant la formation des composés **I.26a** et **I.26b** avec des rendements globaux avoisinant, à chaque fois, 30%. Nous avons, de plus, effectué des essais de ces deux séquences sur des mélanges de D-xylose et de L-arabinose avec succès. Ces deux séquences de protection répondent bien aux trois critères énoncés en introduction de ce chapitre. Cependant, il semble évident que les rendements restent à améliorer afin d'en faire des méthodes intéressantes. De plus, dans le contexte de valorisation dans lequel nous nous trouvons, il est indéniable que le nombre d'étapes ainsi que le coût des réactifs utilisés devront être diminués. Pour cela d'autres voies d'accès aux deux épimères restent à déterminer. Cependant, les systèmes de protection devant répondre aux trois conditions essentielles exposées en introduction, cela limite énormément les possibilités d'utilisation des protections existantes. Cette première étape ne consiste donc en aucun cas en une formation triviale de produits de départ.

IV. Partie expérimentale

Produits et réactifs commerciaux

Avant utilisation, les solvants ont été séchés et distillés sous argon : Acétone, éther, dichlorométhane et benzène sur CaH₂ ; toluène, THF et éther sur sodium / benzophénone.

La pyridine et la triéthylamine sont distillées sur pastilles de potasse. Le Bu₄NI est recristallisé dans l'éthanol et séché à la pompe. Le chlorure de trityle est recristallisé dans un mélange 5/1 d'Ether de pétrole / Chlorure d'acétyle (1,8 g de solvant pour 1 g de chlorure)

Tous les autres réactifs utilisés sont des produits commerciaux employés sans purification préalable.

Méthodes chromatographiques

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (Merck Art 5554 DC Alufolien Kieselgel 60, F254) révélées par trempage dans une solution alcoolique d'acide phosphomolybdique suivi du brûlage de la plaque.

Les chromatographies sur gel de silice sont effectuées soit sur silice Merck, Art 9835, Silice 60 (0,040-0,063 mm) pour les chromatographies « éclair » soit sur silice Merck, Silice (0,063-0,200 mm ; 70-230 mesh) pour les chromatographies sous pression normale.

Analyses

Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés sur un appareil BRUKER de type AC 250 (250 MHz) ou de type DRX 500 (500 MHz). Les solvants utilisés sont le CDCl₃, le méthanol D₄, l'acétone D₆ ou l'eau deutérée (D₂O). Les déplacements chimiques sont notés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour le CDCl₃ ; les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux est explicitée en utilisant les abréviations suivantes : s singulet, bs singulet élargi, d doublet, t triplet, te triplet élargi, m multiplet, dd doublet de doublet, ddd doublet de doublet de doublet, ddt doublet de doublet de triplet, C_q carbone quaternaire et C_{aromatique} carbone aromatique.

L'appareil de chromatographie en phase gazeuse est un chromatographe HP 6890 muni d'un détecteur à ionisation de flamme et d'un intégrateur HP 3395. Les caractéristiques de l'appareil sont les suivantes :

- colonne capillaire DB1 (longueur : 25 m, diamètre : 0,32 mm) polaire
- Gaz vecteur : azote (0,4 bar)
- Température injecteur : 250°C

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer 241 Polarimeter et sont notés $[\alpha]_D^T = (c \text{ en g/100mL, solvant})$

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi RP47V350.

Les spectres infra-rouge, dont les données ont été traitées par le logiciel EZ Omnic E.S.P 5.2a, ont été effectués sur un appareil Nicolet Avata 320 FT-IR ; les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} et les intensités ont été qualifiées de forte (F), moyenne (m) ou faible (f).

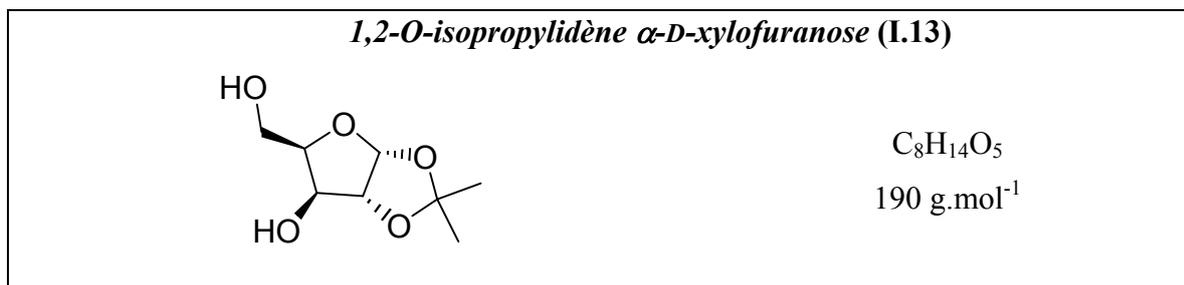
Les spectres de masse haute résolution ont été effectués sur un appareil Q-TOF micro (Micromass) : - source : electrospray

- Injection par infusion : 5 $\mu\text{L}/\text{min}$
- solvant utilisé : MeOH + 0,2% (en volume) d'acide formique
- température de la source : 80 °C
- Gaz de séchage : azote à 100 °C

Le traitement des spectres est effectué grâce au logiciel Masslynx.

A. Les méthodes de protection des hydroxyles du D-xylose et du L-arabinose.

1. Formation du 5-O-benzoyl-3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose à partir du D-xylose.



^{19a), 30} A 200 mL d'acétone fraîchement distillée (3 mL/mmol), on ajoute 1 mL de H_2SO_4 et 20 g de CuSO_4 anhydre. Le milieu réactionnel est placé sous Argon puis, on ajoute 10 g de D-xylose (66,6 mmol). (suivi par CCM : Eluant : EtOH/ CH_2Cl_2 2/98) Après 16 heures d'agitation, le milieu réactionnel est filtré. Le filtrat est neutralisé par ajout d'une solution d'hydroxyde d'ammonium 28 % puis filtré. Le solvant est évaporé puis co-évaporé par de l'éthanol. Le résidu est repris par 45 mL d'une solution de HCl 0,2 % et maintenu sous agitation, à température ambiante durant 12 heures. L'acide est alors neutralisé par ajout de NaHCO_3 solide.

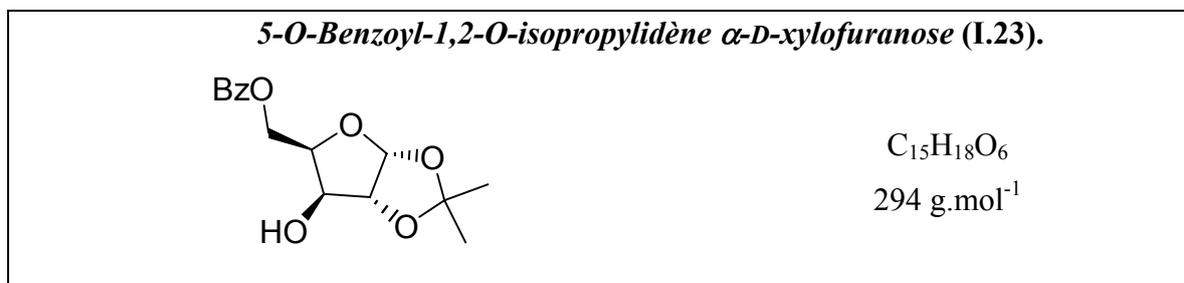
Le milieu réactionnel est filtré puis concentré. Le résidu est repris par 25 mL de CH_2Cl_2 , séché sur MgSO_4 , filtré et concentré. Le produit **I.13** est obtenu pur sous forme d'une huile très légèrement jaune. 12,2 g \Rightarrow **Rdt** = 96 %.

$[\alpha]_D^{23} = -22$ (c 1, H_2O), $[\alpha]_D^{22}$ litt = -20,6 (c 2, H_2O)

³⁰ Moravcova, J., Capkova, J., Stanck, J., *Carbohydrate Res.* **1994**, 263, 61.

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 6,00 (d, 1H, J_{1,2} = 3,6 Hz, H₁) ; 4,53 (d, 1H, J_{2,1} = 3,6 Hz, H₂) ; 4,34 (d, 1H, J_{3,4} = 2,3 Hz, H₃) ; 4,23-3,77 (m, 4H, H₄, H_{5a} et H_{5b}, OH) ; 1,49 et 1,32 (2s, 6H, 2 CH₃isopropylidène). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 112,18 (C_qisopropylidène) ; 105,14 (C₁) ; 85,82 (C₂) ; 79,76 (C₄) ; 76,45 (C₃) ; 60,95 (C₅) ; 27,09 et 26,54 (C_{isopropylidène}).

SMHR : Valeur calculée pour [C₈H₁₄O₅+Na⁺] = 203,0739, Valeur expérimentale = 203,0731
numéro CAS : 20031-21-4



³¹Le 1,2-*O*-isopropylidène α-D-xylofuranose (8 g, 42,1 mmol) est dissous dans la pyridine fraîchement distillée (170 mL, 4 mL/mmol). Le milieu est placé sous argon, à 0°C. Le chlorure de benzoyle (1 équiv, 42,1 mmol, 5,92 g, 4,9 mL) est additionné lentement. Le mélange est maintenu sous agitation, à 0°C jusqu'à complète disparition du produit de départ (suivi par CCM : Eluant : EtOH/CH₂Cl₂ 2/98). La pyridine est évaporée au maximum puis co-évaporée par du toluène. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, lavé par une solution de NaHCO₃ saturée puis par de l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Purification : Le brut est purifié sur colonne de silice (Eluant : EtOH/CH₂Cl₂ 2/98). Le produit **I.23** est obtenu sous forme d'un solide blanc. 10,27 g ⇒ **Rdt** = 83 %.

Point de fusion : 83 °C, ³²**Point de fusion** *litt* : 85 °C

[α]_D²³ = -11 (c 1,1, CHCl₃), ³³**[α]_D²³** *litt* = -10,6 (c 1,2, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 8,16-7,99 (m, 2H, H_{aromatiques ortho}) ; 7,58-7,49 (m, 1H, H_{aromatique para}) ; 7,48-7,42 (m, 2H, H_{aromatiques méta}) ; 5,97 (d, 1H, J_{1,2} = 3,4 Hz, H₁) ; 4,79 (dd, 1H, J = 12,8 Hz, J = 9,1 Hz, H₄) ; 4,60 (d, 1H, J_{1,2} = 3,4 Hz, H₂) ; 4,43-4,39 (m, 2H, H_{5a} et H_{5b}) ; 4,21 (bs, 1H, H₃) 1,51 et 1,32 (2s, 6H, 2 CH₃isopropylidène). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 167,8 (CO) ; 134,0 (C_qaromatique), 130,3, 129,7, 128,9 (C_{aromatiques}), 112,3 (C_qisopropylidène), 105,2 (C₁), 85,5 (C₂), 79,0 (C₄), 77,4 (C₃), 74,9 (C₅), 61,8 (CH₂Ph), 27,2, 26,6 (CH₃isopropylidène)

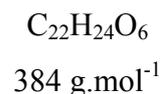
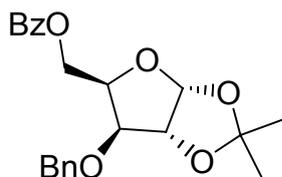
SMHR : Valeur calculée pour [C₁₅H₁₈O₆+Na⁺] = 317,1001, Valeur expérimentale = 317,1007
numéro CAS : 6022-96-4

³¹ Tong, G. L., Lee, W. W., Goodman, L. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1984.

³² Serra, C., Dewynter, G., Montero, J.L., Imbach, J.L. *Tetrahedron*, **1994**, 28, 8427.

³³ Jiang, B., Liu, J. F., Zhao, S. Y. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 2376.

5-O-Benzoyl-3-O-Benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose (I.24).



Le composé **25** (8,6 g, 29,25 mmol) est dissout dans du THF anhydre (146 mL, 5 mL/mmol), puis le NaH (60% dispersé dans l'huile, 2 équiv., 58,5 mmol, 2,34 g) est additionné portion par portion (dégagement d'hydrogène). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation durant 15 minutes. Le Bu₄Ni (0,1 équiv., 2,92 mmol, 1,08 g) est ensuite ajouté puis le bromure de benzyle 98% (1,5 équiv., 43,87 mmol, 7,66 g, 4,9 mL) est additionné au goutte à goutte. Le mélange est maintenu sous agitation, sous argon et à température ambiante. Après 16 heures d'agitation, le produit de départ a disparu (CCM Eluant : Acétate d'Ethyle / Ether de pétrole 20 / 80). L'excès de bromure de benzyle est ensuite détruit par ajout de méthanol jusqu'à ce que le milieu réactionnel devienne limpide. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé par de l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Purification : Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Acétate d'Ethyle / Ether de pétrole 20 / 80). On obtient le composé **I.24** sous forme d'une huile légèrement jaune. 10,45 g \Rightarrow **Rdt** = 93 %.

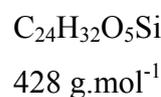
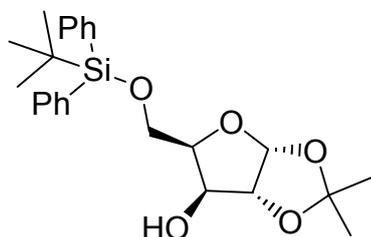
$[\alpha]_D^{23} = -36$ (c 1,1, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 8,01 (d, 2H, J = 7,3 Hz, H_{aromatiques}) ; 8,03-7,26 (m, 8H, H_{aromatiques}) ; 6,02 (d, 1H, J_{1,2} = 3,8 Hz, H₁) ; 4,80-4,56 (m, 6H, H₂, H₄, CH₂Ph, H_{5a} et H_{5b}) ; 4,04 (d, 1H, J_{3,4} = 2,8 Hz, H₃) 1,51 et 1,35 (2s, 6H, 2 CH₃isopropylidène). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 166,8 (CO) ; 137,6 (C_{qaromatique}), 133,6, 130,3, 129,1, 128,9, 128,6, 128,3 (C_{aromatiques}), 112,4 (C_{qisopropylidène}), 105,9 (C₁), 82,6 (C₂), 82,0 (C₃), 78,7 (C₄), 72,4 (C₅), 63,0 (CH₂Ph), 27,4, 26,8 (CH₃isopropylidène)

2. Méthodes de protections et d'iodation adaptables au deux sucres (D-xylose et L-arabinose)

a) Formation des 5-O-silyl-pentofuranoses I.33a et I.33b à partir du D-xylose et du L-arabinose.

5-O-tert-butyl-diphénylsilyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose (I.32a).



Méthode A : Au D-xylose (0,1 g, 0,67 mmol) dans 2 mL de DMF anhydre (3 mL/mmol) est additionné l'imidazole (1 équiv., 0,67 mmol, 46 mg) et du chlorure de *tert*-butyldiphénylesilyle (1 équiv., 0,67 mmol, 188 mg, 178 μ L). Le milieu réactionnel est placé sous Argon et maintenu durant 82 heures sous agitation (taux de conversion non total). Le DMF est évaporé au maximum puis co-évaporé par du toluène. Le résidu est repris dans 5 mL de CH_2Cl_2 et lavé par 2 x 1 mL d'eau froide. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et reconcentrée.

Méthode B : Le D-xylose (0,1 g, 0,67 mmol) est dissous dans la pyridine fraîchement distillée (2,7 mL, 4 mL/mmol). Le milieu est placé sous argon, à 0°C. Le chlorure de *tert* butyldiphénylesilyle (1 équiv., 0,67 mmol, 188 mg, 178 μ L) est additionné lentement. Le mélange est maintenu sous agitation, à température ambiante durant 2,5 jours. La pyridine est alors évaporée au maximum puis co-évaporée par du toluène. Le résidu est repris par 5 mL de CH_2Cl_2 , lavé par une solution de NaHCO_3 saturée puis par de l'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée.

Les résidus des deux méthodes sont dissous dans de l'acétone fraîchement distillée (2 mL, 3mL/mmol de D-xylose). De l'acide sulfurique concentré (10 μ L, 15 μ L/mmol) et du CuSO_4 anhydre (0,2 g, 0,3 g/mmol) sont additionnés. Le milieu réactionnel est placé sous Argon et sous agitation. La réaction est suivie par CCM (Eluant : Ether de pétrole / AcOEt 80/20). Après réaction totale du produit de départ (12 heures), le milieu réactionnel est filtré. Le filtrat est neutralisé par addition lente d'une solution d'hydroxyde d'ammonium 28 % puis filtré. Le solvant est évaporé puis co-évaporé par de l'éthanol. Purification : Les résidus obtenus sont ensuite chromatographiés sur colonne de silice neutralisée (Eluant : Acétate d'Ethyle / Ether de pétrole 15 / 85). On obtient le composé **I.32a** sous forme d'une huile incolore. Méthode A : 0,114 g \Rightarrow Rdt = 40%, Méthode B : 0,160 g \Rightarrow Rdt = 56%

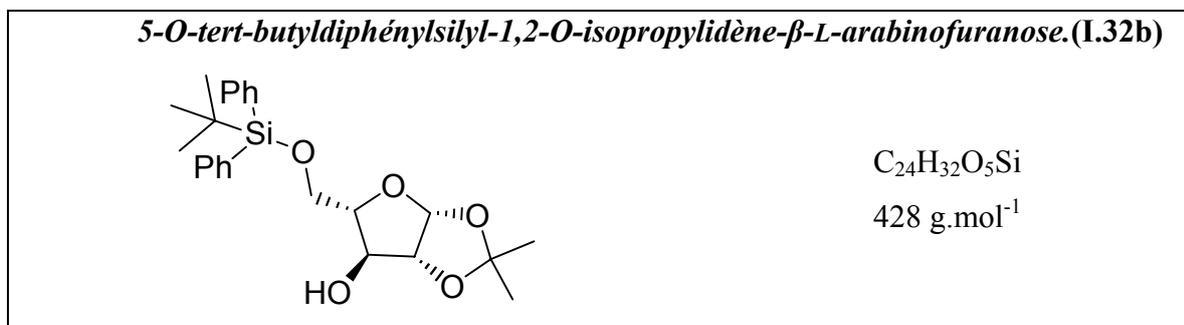
$[\alpha]_D^{23} = -3,4^\circ$ (c 1,2, CHCl_3), $^{34} [\alpha]_D^{25} \text{ litt} = -1,93^\circ$ (c 1, CHCl_3)

RMN ^1H : (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm : 7,73-7,66 (m, 4H, $\text{H}_{\text{aromatiques}}$) ; 7,43-7,38 (m, 6H, $\text{H}_{\text{aromatiques}}$) ; 6,0 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H_1) ; 4,54 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H_2) ; 4,38 (bs, 1H, H_4) ; 4,13-4,10 (m, 4H, H_3 , H_{5a} , H_{5b} , OH) ; 1,47 et 1,33 (2s, 6H, 2 CH_3 isopropylidène) ; 1,06 (s, 9H, CH_3 *tert*-butyl). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 62 MHz): 135,7, 135,5, 134,8, 130,0, 127,9, 127,7 ($\text{C}_{\text{aromatiques}}$) ; 132,5, 131,9, 129,6 ($\text{C}_{\text{q,aromatiques}}$) ; 112,1 ($\text{C}_{\text{isopropylidène}}$) ; 105,6 (C_1) ; 86,0 (C_2), 79,0 (C_4), 77,5 (C_3) ; 63,4 (C_5) ; 27,4 (CH_3 isopropylidène) ; 27,3, 27,1 (CH_3 *tert*-butyl) ; 19,7 ($\text{C}_{\text{tert-butyl}}$)

SMHR : Valeur calculée pour $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si} + \text{Na}^+]$ = 451,1917, Valeur expérimentale = 451,1906

numéro CAS : 114861-14-2

³⁴ Hori, M., Nakatsubo, F. *Carbohydr. Res.*, **1998**, 309, 281.



Méthode A : Au L-arabinose (0,1 g, 0,67 mmol) dans 2 mL de DMF anhydre (3 mL/mmol) est additionné l'imidazole (1 équiv., 0,67 mmol, 46 mg) et du chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (1 équiv., 0,67 mmol, 188 mg, 178 μL). Le milieu réactionnel est placé sous Argon et maintenu durant 145 heures sous agitation (taux de conversion non total). Même traitement que lors de la **Méthode A** de formation du composé **I.32a**.

Méthode B : Le L-arabinose (0,1 g, 0,67 mmol) est dissous dans la pyridine fraîchement distillée (2,7 mL, 4 mL/mmol). Le milieu est placé sous argon, à 0°C. Le chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (1 équiv., 0,67 mmol, 188 mg, 178 μL) est additionné lentement. Le mélange est maintenu sous agitation, à température ambiante durant 3,5 jours. Même traitement que lors de la **Méthode B** de formation du composé **I.32a**.

Les résidus des deux méthodes sont dissous dans de l'acétone fraîchement distillée (2 mL, 3mL/mmol de D-xylose). De l'acide sulfurique concentré (10 μL, 15 μL/mmol) et du CuSO₄ anhydre (0,2 g, 0,3 g/mmol) sont additionnés. Le milieu réactionnel est placé sous Argon et sous agitation. La réaction est suivie par CCM (Eluant : Ether de pétrole / AcOEt : 80/20). Après réaction totale du produit de départ (12 heures), le milieu réactionnel est filtré. Le filtrat est neutralisé par addition lente d'une solution d'hydroxyde d'ammonium 28 % puis filtré. Le traitement est le même que lors de la formation du composé **I.36a**. **Purification :** Les résidus obtenus sont ensuite chromatographiés sur colonne de silice neutralisée (Eluant : Acétate d'Ethyle / Ether de pétrole : 20 / 80). On obtient le composé **I.32b** sous forme d'une huile incolore. **Méthode A :** 0,106 g ⇒ Rdt = 37%, **Méthode B :** 0,150 g ⇒ Rdt = 53%

$[\alpha]_D^{25} = +16$ (c 1,6, CHCl₃)

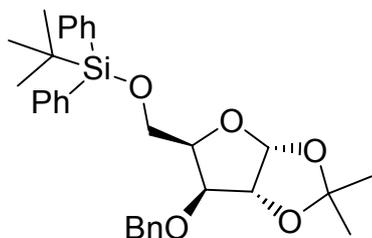
RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,59-7,56 (m, 4H, H_{aromatiques}) ; 7,27-7,24 (m, 6H, H_{aromatiques}) ; 5,76 (d, 1H, J = 4,0 Hz, H₁) ; 4,41 (d, 1H, J = 4,0 Hz, H₂) ; 4,30 (bs, 1H, H₄) ; 4,02-3,96 (m, 2H, H₃, OH) ; 3,74-3,69 (m, 2H, H_{5a}, H_{5b}) ; 1,21 et 1,15 (2s, 6H, CH₃isopropylidène) ; 0,96 (s, 9H, CH₃ *tert*-butyl).

RMN ¹³C : (CDCl₃, 62 MHz): 136,1, 135,4, 130,3, 128,3 (C_{aromatiques}) ; 133,8, 133,7, 128,1 (C_{q,aromatiques}) ; 112,9 (C_{q,isopropylidène}) ; 106,1 (C₁) ; 88,1 (C₂), 87, 6, (C₄), 76,5 (C₃,) ; 64,2 (C₅) ; 27,4 (CH₃isopropylidène) ; 27,3, 27,1, 26,6 (CH₃*tert*-butyl) ; 19,7 (C *tert*-butyl)

SMHR : Valeur calculée pour [C₂₄H₃₂O₅Si + Na⁺] = 451,1917, Valeur expérimentale = 451,1904

numéro CAS : 103763-14-0

3-O-benzyl-5-O-tert-butyl-diphénylsilyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose. (I.33a)



$C_{24}H_{32}O_5Si$

$518 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

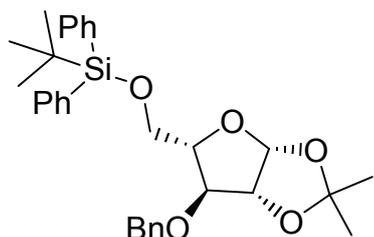
Le composé **I.32a** (0,160 g, 0,37 mmol) est dissout dans du THF anhydre (2 mL, 5 mL/mmol), puis le NaH (60% dispersé dans l'huile, 2 équiv., 0,75 mmol, 30 mg) est additionné (dégagement d'hydrogène). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation durant 5 minutes. Le Bu_4NI (0,1 équiv., 0,04 mmol, 15 mg) puis le bromure de benzyle 98% (1,5 équiv., 0,55 mmol, 96 mg, 61 μL) est ensuite additionné. Le mélange est maintenu sous agitation, sous argon et à température ambiante. Après 12 heures d'agitation, le produit de départ a disparu (CCM Eluant : Acétate d'Ethyle / Ether de pétrole : 10 / 90). L'excès de bromure de benzyle est ensuite détruit par ajout de méthanol jusqu'à ce que le milieu réactionnel devienne limpide. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé par de l'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée. Purification : Le résidu est chromatographié sur colonne de silice neutralisée (Eluant : Acétate d'Ethyle / Ether de pétrole : 10 / 90). On obtient le composé **I.33a** sous forme d'une huile légèrement jaune. 0,186 g \Rightarrow **Rdt** = 96 %.

$[\alpha]_D^{23} = -21$ (c 1,4, $CHCl_3$), $^{34} [\alpha]_D^{25} \text{ litt} = -21,9^\circ$ (c 1, $CHCl_3$)

RMN 1H : ($CDCl_3$, 250 MHz) δ ppm : 7,65-7,62 (m, 5H, $H_{\text{aromatiques}}$) ; 7,38-7,27 (m, 10H, $H_{\text{aromatiques}}$) ; 5,88 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,9$ Hz, H_1) ; 4,65 (d, 1H, $J = 11,9$ Hz, CH_2Ph) ; 4,62 (d, 1H, $J_{2,1} = 3,8$ Hz, H_2) ; 4,57 (d, 1H, $J = 11,9$ Hz, CH_2Ph) ; 4,26 (d, 1H, $J = 3,4$ Hz, H_3) ; 4,22 (m, 1H, H_4) ; 3,86-3,83 (m, 2H, H_{5a}, H_{5b}) ; 1,35 et 1,31 (2s, 6H, CH_3 isopropylidène) ; 1,06 (s, 9H, CH_3). **RMN ^{13}C** : ($CDCl_3$, 62 MHz) δ ppm 137,2, 136,1, 134,3, 131,2, 129,8, 129,2, 128,6, 128,3, 128,2, 127,9 ($C_{\text{aromatiques}}$) ; 138,5, 134,2, 133,9 ($C_{q,\text{aromatiques}}$) ; 111,9 ($C_{q,\text{isopropylidène}}$) ; 105,6 (C_1) ; 83,9, 83,8 (C_2, C_4), 83,1 (C_3), 72,2 (CH_2Ph) ; 64,0 (C_5) ; 27,0 (CH_3 isopropylidène) ; 27,2, 26,9, 26,7 (CH_3 tert-butyl) ; 19,3 ($C_{\text{tert-butyl}}$)

SMHR : Valeur calculée pour $[C_{24}H_{32}O_5Si + Na^+] = 541,2386$, Valeur expérimentale = 541,2383
numéro CAS : 213963-74-7

3-O-benzyl-5-O-tert-butyl-diphénylsilyl-1,2-O-isopropylidène- β -L-arabinofuranose. (I.33b)



$C_{24}H_{32}O_5Si$

$518 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

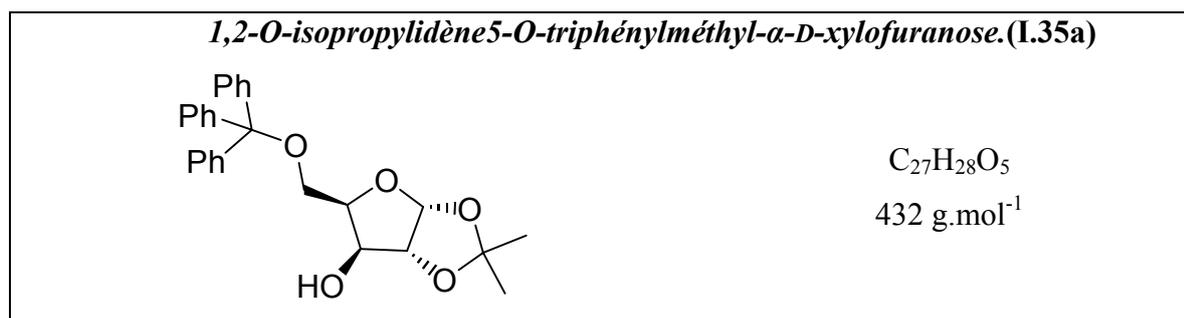
Le composé **I.32b** (0,150 g, 0,35 mmol) est dissout dans du THF anhydre (2 mL, 5 mL/mmol), puis le NaH (60% dispersé dans l'huile, 2 équiv., 0,7 mmol, 28 mg) est additionné (dégagement d'hydrogène). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation durant 5 minutes. Le Bu₄NI (0,1 équiv., 0,035 mmol, 14 mg) est ensuite ajouté puis le bromure de benzyle 98% (1,5 équiv., 0,525 mmol, 92 mg, 58 µL) est additionné. Le mélange est maintenu sous agitation, sous argon et à température ambiante. Après 24 heures d'agitation, le produit de départ a disparu (CCM Eluant : Acétate d'Ethyle / Ether de pétrole 10 / 90). Le traitement et la purification sont les mêmes que lors de la formation du composé **I.33a**. On obtient le composé **I.33b** sous forme d'une huile légèrement jaune. 0,163 g ⇒ **Rdt** = 90 %.

$[\alpha]_D^{23} = -2$ (c 1,2, CHCl₃), $^{35}[\alpha]_D^{20} \text{ litt} = -1,5$ (c 1,3, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,60-7,57 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 7,35-7,24 (m, 10H, H_{aromatiques}) ; 5,81 (d, 1H, J_{1,2} = 4,0 Hz, H₁) ; 4,59 (d, 1H, J_{2,1} = 4,0 Hz, H₂) ; 4,55-4,49 (m, 3H, CH₂Ph, H₂) ; 4,18-4,08 (m, 2H, H₄, H₃) ; 3,76-3,73 (m, 2H, H_{5a}, H_{5b}) ; 1,28 et 1,23 (2s, 6H, 2 CH₃_{isopropylidène}) ; 0,98 (s, 9H, CH₃_{tert-butyl}). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm 136,1, 135,4, 130,3, 130,2, 129,0, 128,9, 128,4, 128,3, 128,2 (C_{aromatiques}) ; 138,1, 133,8, 133,6 (C_{q,aromatiques}) ; 112,9 (C_{q,isopropylidène}) ; 106,2 (C₁) ; 85,8, 85,7 ((C₂, C₄), 83,4 (C₃), 72,2 (CH₂Ph) ; 64,0 (C₋₅) ; 27,4 (CH₃_{isopropylidène}) ; 27,5, 27,1, 26,7 (CH₃_{tert-butyl}) ; 19,8 (C_{tert-butyl})

SMHR : Valeur calculée pour [C₂₄H₃₂O₅Si + Na⁺] = 541,2386, Valeur expérimentale = 541,2390
numéro CAS : 168103-01-3

b) Formation des 5-O-trityl-pentofuranoses **I.36a** et **I.36b** à partir du D-xylose et du L-arabinose.



Le D-xylose (0,1 g, 0,67 mmol) est dissous dans la pyridine fraîchement distillée (13,4 mL, 20 mL/mmol). Le chlorure de triphénylméthyle (1 équiv., 0,67 mmol, 0,187 g) est additionné. Le milieu réactionnel est conservé sous argon, à température ambiante et sous vive agitation durant 3 jours (taux de conversion non total). La pyridine est ensuite évaporée au maximum puis co-évaporé par un mélange toluène/éthanol 4/1. Le résidu est ensuite repris dans 10 mL de chloroforme et lavé par 2x2 mL d'eau froide. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Le résidu est

³⁵ Pakulski, Z., Zarnowski, A. *Tetrahedron* **1995**, 3, 871.

ensuite filtré sur colonne de silice (Eluant : chloroforme/méthanol 4/1) afin d'éliminer le sucre de départ n'ayant pas réagi.

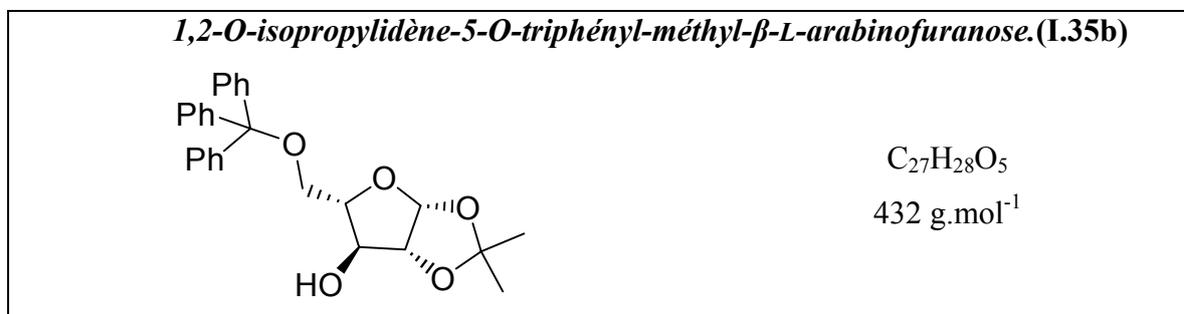
Le résidu récupéré est dissous dans de l'acétone fraîchement distillée (2 mL, 3mL/mmol de D-xylose). De l'acide sulfurique concentré (10 μ L, 15 μ L/mmol) et du CuSO₄ anhydre (0,2 g, 0,3 g/mmol) sont additionnés. Le milieu réactionnel est placé sous Argon et sous agitation. Après réaction totale du produit de départ (12 heures), le milieu réactionnel est filtré. Le filtrat est neutralisé par addition lente d'une solution d'hydroxyde d'ammonium 28 % puis filtré. Le solvant est évaporé puis co-évaporé par de l'éthanol. Purification : Le résidu obtenu est ensuite chromatographié sur colonne de silice normale. (Eluant : Acétate d'Ethyle / Ether de pétrole 20 / 80). On obtient le composé **I.35a** sous forme d'une huile incolore. 0,155 g \Rightarrow **Rdt** = 54 %.

$$[\alpha]_D^{24} = +5 \text{ (c 1,4, CHCl}_3\text{)}, \quad {}^{34}[\alpha]_D^{25} \text{ litt} = +6,32 \text{ (c 2 CHCl}_3\text{)}$$

RMN¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,57-7,45 (m, 6H, H_{aromatiques}) ; 7,37-7,27 (m, 9H, H_{aromatiques}) ; 6,0 (d, 1H, J_{1,2} = 3,6 Hz, H₁) ; 4,56 (d, 1H, J_{2,1} = 3,7 Hz, H₂) ; 4,35-4,31 (m, 2H, H₄, H₃) ; 3,59-3,52 (m, 2H, H_{5a}, H_{5b}) ; 1,54 et 1,36 (2s, 6H, 2 CH₃_{isopropylidène}). **RMN¹³C** (CDCl₃, 62 MHz): δ ppm 143,9 (C_{quat.aromatiques}) ; 128,9,128,5, 127,7 (C_{aromatiques}) ; 111,9 (C_{q.isopropylidène}) ; 105,4 (C₁) ; 87,8 (C_{Ph3}) ; 85,6 (C₂), 79,0 (C₄), 76,6 (C₃) ; 62,2 (C₅) ; 27,2, 26,6 (CH₃_{isopropylidène}).

SMHR : Valeur calculée pour [C₂₇H₂₈O₅+Na⁺] = 455,1834, Valeur expérimentale = 455,1836

numéro CAS : 20590-53-8

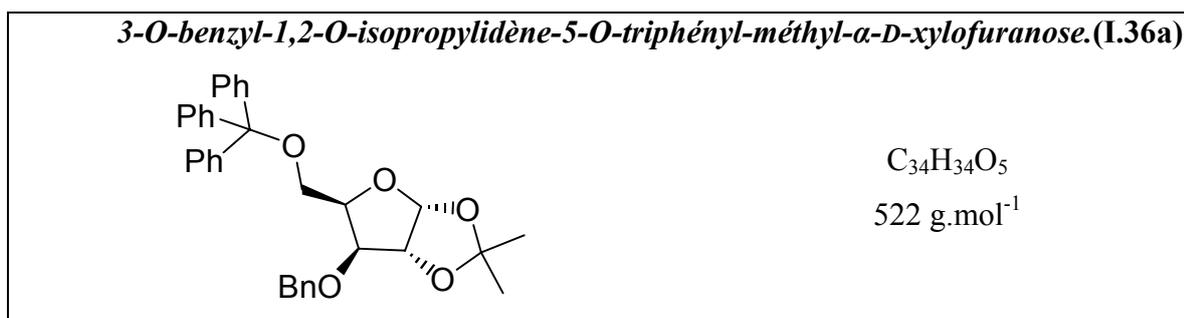


Le L-arabinose (0,1 g, 0,67 mmol) est dissous dans la pyridine fraîchement distillée (13,4 mL, 20 mL/mmol). Le chlorure de triphénylméthyle (1 équiv., 0,67 mmol, 0,187 g) est additionné. Le milieu réactionnel est conservé sous argon, à température ambiante et sous vive agitation durant 6 jours (taux de conversion non total). Même traitement que dans le cas du composé **I.45a**. Le résidu récupéré est dissout dans de l'acétone fraîchement distillée (2 mL, 3mL/mmol de D-xylose). De l'acide sulfurique concentré (10 μ L, 15 μ L/mmol) et du CuSO₄ anhydre (0,2 g, 0,3 g/mmol) sont additionnés. Le milieu réactionnel est placé sous Argon et sous agitation. Après réaction totale du produit de départ (19 heures), le milieu réactionnel est filtré. Même traitement que dans le cas du composé **I.35a**. On obtient le composé **I.35b** sous forme d'une huile incolore. 0,158 g \Rightarrow **Rdt** = 55 %.

$$[\alpha]_D^{24} = -11 \text{ (c 1,6, CHCl}_3\text{)}$$

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,51-7,43 (m, 6H, H_{aromatiques}) ; 7,34-7,25 (m, 9H, H_{aromatiques}) ; 5,91 (d, 1H, J_{1,2} = 3,7 Hz, H₁) ; 4,52 (d, 1H, J_{2,1} = 3,7 Hz, H₂) ; 4,35-4,28 (m, 2H, H₄, H₃) ; 3,55-3,51 (m, 2H, H_{5a}, H_{5b}) ; 1,58 et 1,33 (2s, 6H, 2 CH₃isopropylidène). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 62 MHz): δ ppm 144,4 (C_{quat.aromatiques}) ; 129,6, 129,5, 129,3, 129,1, 128,7, 128,5, 128,1, 127,9, 127,7, 127,5 (C_{aromatiques}) ; 112,8 (C_{q.isopropylidène}) ; 106,2 (C₁) ; 87,9 (CPh₃) ; 83,6 (C₂), 79,5 (C₄), 76,8 (C₃) ; 64,6 (C₅) ; 27,4, 26,8 (CH₃isopropylidène).

SMHR : Valeur calculée pour [C₂₇H₂₈O₅+Na⁺] = 455,1834, Valeur expérimentale = 455,1845



Le composé **I.35a** (0,130 g, 0,3 mmol) est dissous dans du THF anhydre (1,5 mL, 5 mL/mmol), puis le NaH (60% dispersé dans l'huile, 2 équiv., 0,6 mmol, 24 mg) est additionné (dégagement d'hydrogène). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation durant 5 minutes. Le Bu₄NI (0,1 équiv., 0,03 mmol, 11 mg) est ensuite ajouté puis le bromure de benzyle 98% (1,5 équiv., 0,45 mmol, 79 mg, 50 μL) est additionné. Le mélange est maintenu sous agitation, sous argon et à température ambiante. Après 15 heures d'agitation, le produit de départ a disparu (CCM Eluant : Acétate d'Ethyle / Ether de pétrole 20 / 80). Le traitement et la purification sont les mêmes que lors de la formation du composé **I.33a**. On obtient le composé **I.36a** sous forme d'une huile légèrement jaune. 0,137 g ⇒ **Rdt** = 87 %.

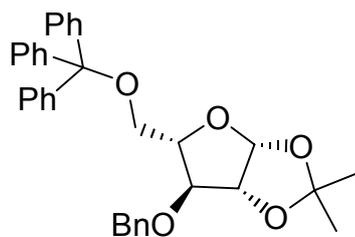
$[\alpha]_D^{22} = -29$ (c 1,2, CHCl₃), $^{34}[\alpha]_D^{25} \text{ litt} = -30,8$ (c 2, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,65-7,55 (m, 6H, H_{aromatiques}) 7,41-7,26 (m, 12H, H_{aromatiques}) 7,25-7,24 (m, 2H, H_{aromatiques}) ; 6,05 (d, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz, H₁) ; 4,76-4,52 (m, 4H, H₂, H₃, CH₂Ph) ; 4,15 (bs, 1H, H₄) ; 3,70 (dd, 1H, J = 6,2 Hz, J = 9,4 Hz, H_{5a}) ; 3,46 (dd, 1H, J = 6,7 Hz, J = 9,3 Hz, H_{5b}) 1,68, 1,47 (2s, 6H, 2 CH₃isopropylidène). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 143,8, 137,4 (C_{quat.aromatique}) ; 128,7, 128,3, 127,7, 127,6, 127,5, 126,9 (C_{aromatiques}) ; 111,5 (C_{q.isopropylidène}) ; 105,0 (C₁) ; 86,6 (CPh₃) ; 82,4 (C₂), 81,5 (C₃), 79,4 (C₄) ; 71,9 (CH₂Ph) ; 61,2 (C₅) ; 26,8, 26,6 (CH₃isopropylidène)

SMHR : Valeur calculée pour [C₃₄H₃₄O₅+Na⁺] = 545,2304, Valeur expérimentale = 545,2294

numéro CAS : 185541-37-1

3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène-5-O-triphényl-méthyl-β-L-arabinofuranose (I.36b)



$C_{34}H_{34}O_5$
522 g.mol⁻¹

Le composé **I.35b** (0,120 g, 0,28 mmol) est dissous dans du THF anhydre (1,4 mL, 5 mL/mmol), puis le NaH (60% dispersé dans l'huile, 2 équiv., 0,56 mmol, 22 mg) est additionné (dégagement d'hydrogène). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation durant 5 minutes. Le Bu₄NI (0,1 équiv., 0,028 mmol, 10 mg) est ensuite ajouté puis le bromure de benzyle 98% (1,5 équiv., 0,42 mmol, 74 mg, 47 μL) est additionné. Le mélange est maintenu sous agitation, sous argon et à température ambiante. Après 26 heures d'agitation, le produit de départ a disparu (CCM, Eluant : Acétate d'Ethyle / Ether de pétrole 20 / 80). Le traitement et la purification sont les mêmes que lors de la formation du composé **I.33a**. On obtient le composé **I.36b** sous forme d'une huile légèrement jaune. 0,122 g ⇒ **Rdt** = 84 %.

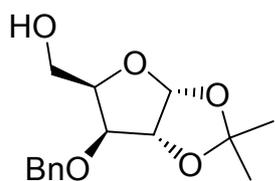
$[\alpha]_D^{22} = -55$ (c 1,5, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,67-7,52 (m, 6H, H_{aromatiques}) 7,41-7,22 (m, 12H, H_{aromatiques}) 7,20-7,18 (m, 2H, H_{aromatiques}) ; 5,94 (d, 1H, J = 3,7 Hz, H₁) ; 4,58 (m, 4H, H₂, H₃, CH₂Ph) ; 4,12 (bs, 1H, H₄) ; 3,65-3,48 (m, 2H, H_{5a}, H_{5b}) 1,59, 1,49 (2s, 6H, 2 CH₃_{isopropylidène}). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 143,9, 137,4, 137,3 (C_{quat. aromatique}) ; 129,1, 128,9, 128,5, 128,3, 127,9, 127,6, 127,5, 126,9 (C_{aromatiques}) ; 112,2 (C_{q.isopropylidène}) ; 105,8 (C₁) ; 87,1 (C_{Ph3}) ; 84,4 (C₂), 80,5 (C₃), 79,8 (C₄) ; 72,9 (CH₂Ph) ; 62,8 (C₅) ; 27,4, 26,1 (CH₃_{isopropylidène})

SMHR : Valeur calculée pour [C₃₄H₃₄O₅+Na⁺] = 545,2304, Valeur expérimentale = 545,2297

B. Synthèse du 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène-α-D-xylofuranose I.25a et du 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène-β-L-arabinofuranose I.25b

3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène-α-D-xylofuranose (I.25a)



$C_{15}H_{20}O_5$
280 g.mol⁻¹

A partir du 5-O-benzoyl-3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène-α-D-xylofuranose (I.24) :

Le composé **I.24** (10,2 g, 26,6 mmol) est dissous dans 40 mL d'un mélange MeOH/H₂O 1/1 (1,5 mL/mmol). On ajoute 4 mL de triéthylamine (0,15 mL/mmol) et le milieu réactionnel est maintenu sous agitation, à température ambiante durant 18 heures jusqu'à disparition du produit de

départ (suivi par CCM, Eluant : Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 50/50). Les solvants sont évaporés. Purification : le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle 55/45). Le produit **I.25a** est obtenu pur sous forme d'une huile orange.

6,61 g \Rightarrow **Rdt** = 89%

$[\alpha]_D^{23} = -61$ (c 1,2, CHCl₃), $^{34}[\alpha]_D^{25} \text{ litt} = -63,6$ (c 1, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,36-7,26 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 6,0 (d, 1H, J_{1,2} = 3,8 Hz, H₁) ; 4,72 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂Ph) ; 4,65 (d, 1H, J_{2,1} = 3,8 Hz, H₂) ; 4,49 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂Ph) ; 4,28 (ddd, 1H, J = 5,2 Hz, J = 4,6 Hz, J = 3,5 Hz, 1H, H₄) ; 4,00 (d, 1H, J_{3,4} = 3,5 Hz, H₃) ; 3,99-3,85 (m, 2H, H_{5a} et H_{5b}) ; 1,49 et 1,34 (2s, 6H, 2 CH₃_{isopropylidène}). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 137,4 (C_{q,aromatique}), 129,1, 129,0, 128,7, 128,3, 128,2 (C_{aromatiques}), 112,2 (C_{q,isopropylidène}), 105,5 (C₁), 83,2 (C₂), 82,9 (C₃), 80,4 (C₄), 72,3 (CH₂Ph), 61,4 (C₅), 27,2, 26,7 (CH₃_{isopropylidène})

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₅H₂₀O₅+Na⁺] = 303,1208, Valeur expérimentale = 303,1202

numéro CAS : 207512-77-4

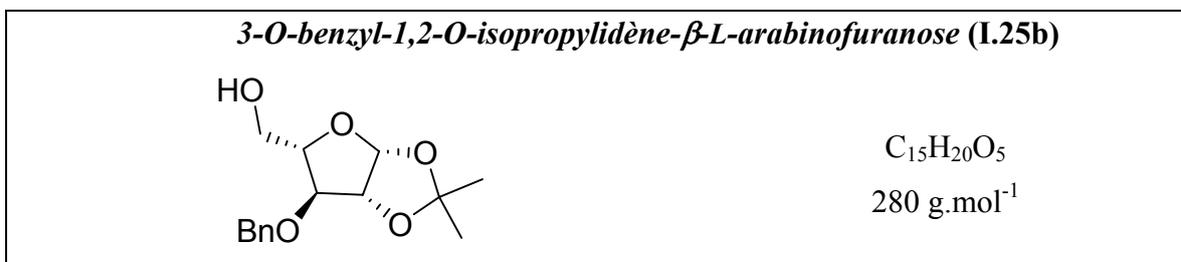
A partir du 3-O-benzyl-5-O-tert-butylidiphénylsilyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose.

(I.33a) :

A une solution de **I.33a** (0,11 g, 0,29 mmol) dans le THF (1 mL), on ajoute du fluorure de tétrabutylammonium (2 équiv., 0,58 mmol, 614 μ L). La réaction est maintenue sous agitation, à température ambiante 36 heures jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM, Eluant : Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 50/50). Le milieu réactionnel est dilué avec 10 mL d'Acétate d'éthyle et lavé par une solution saturée de NH₄Cl et par de l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification : Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Gradient d'élution : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle : 90 / 10, Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle : 80 / 20, Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle : 50 / 50). On obtient le composé **I.25a** sous forme d'une huile légèrement orange. 0,064 g \Rightarrow **Rdt** = 81%

A partir du 3-O-benzyl-5-O-triphénylméthyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose. (I.36a).

Le composé **I.36a** (0,1 g, 0,2 mmol) est dissous dans 2 mL d'un mélange AcOH/H₂O 60/40. Le milieu réactionnel est maintenu à 50°C durant 6 jours. Après disparition du produit de départ (suivi par CCM, Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle: 80 / 20) Le milieu réactionnel est neutralisé par ajout d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite par 2x15 mL d'éther. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification : Le résidu est chromatographié sur silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle: 55 / 45). Le composé **I.25a** est obtenu sous forme d'une huile légèrement orange. 0,040 g \Rightarrow **Rdt** = 79 %



A partir du 3-O-benzyl-5-O-tert-butyl-diphénylsilyl-1,2-O-isopropylidène-β-L-arabinofuranose (I.33b).

A une solution de **I.33b** (0,14 g, 0,27 mmol) dans le THF (1 mL), on ajoute du fluorure de tétrabutylammonium (2 équiv., 0,54 mmol, 572 μL). La réaction est maintenue sous agitation, à température ambiante durant 48 heures, jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM, Eluant : Acétate d'éthyle / Ether de pétrole 50/50). Le traitement et la purification sont les mêmes que lors de la formation du composé **I.25a**. On obtient le composé **I.25b** sous forme d'une huile légèrement orange. 0,057 g ⇒ **Rdt** = 80%

$[\alpha]_D^{23} = -18$ (c 1,1, $CHCl_3$), $^{35}[\alpha]_D^{20} \text{ litt} = -19,2$ (c 1,7, $CHCl_3$)

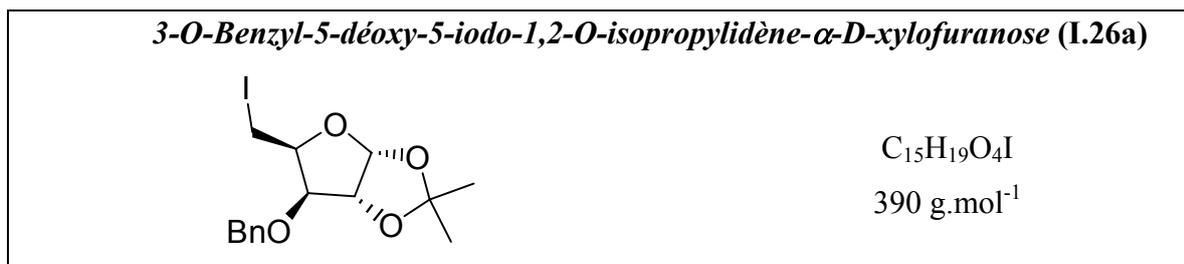
RMN ¹H : ($CDCl_3$, 250 MHz) δ ppm : 7,43-7,15 (m, 5H, $H_{\text{aromatiques}}$) ; 5,83 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,8 \text{ Hz}$, H_1) ; 4,60-4,54 (m, 2H, CH_2Ph , H_2) ; 4,48 (d, 1H, $J = 11,7 \text{ Hz}$, CH_2Ph) ; 4,12 (m, 1H, H_4) ; 4,00 (bs, 1H, H_3) ; 3,68-3,62 (m, 2H, H_{5a} et H_{5b}) ; 1,45 et 1,26 (2s, 6H, 2 $CH_{3\text{isopropylidène}}$). **RMN ¹³C** : ($CDCl_3$, 62 MHz) δ ppm : 137,1 ($C_{\text{quat. aromatique}}$), 128,4, 127,9, 127,7, ($C_{\text{aromatiques}}$), 112,8 ($C_{\text{q.isopropylidène}}$), 105,5 (C_1), 85,5 (C_2), 85,1 (C_3), 82,7 (C_4), 71,7 (CH_2Ph), 62,5 (C_5), 27,0, 26,2 ($CH_{3\text{isopropylidène}}$)

SMHR : Valeur calculée pour $[C_{15}H_{20}O_5 + Na^+]$ = 303,1208, Valeur expérimentale = 303,1219
 numéro CAS : 68354-70-1

A partir du 3-O-benzyl-1,2-O-5-O-triphényl-méthyl-isopropylidène-α-D-xylofuranose (I.36b).

Le composé **I.36b** (0,1 g, 0,2 mmol) est dissous dans 2 mL d'un mélange AcOH/H₂O 60/40. le milieu réactionnel est maintenu à 50°C durant 6 jours. Après disparition du produit de départ (suivi par CCM, Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle: 80 / 20) le milieu réactionnel est neutralisé par ajout d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite par 2x15 mL d'éther. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification: Le résidu est chromatographié sur silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle: 85 / 15). Le composé **I. 25b** est obtenu sous forme d'une huile légèrement orange. 0,039 g ⇒ **Rdt** = 77 %

C. Réactions d'iodation des substrats I.25a et I.25b.



²⁶Le composé **I.25a** (5,5 g, 19,6 mmol), la triphénylphosphine (1,5 équiv., 29,5 mmol, 7,81 g) et l'imidazole (3,5 équiv., 68,8 mmol, 4,73 g) sont dissous dans le toluène (392 mL, 20 mL/ mmol). L'iode est additionné par portion (1,5 équivalent, 29,5 mmol, 7,55 g) et la solution est placée à 70°C, sous vive agitation. Lorsque la totalité du produit de départ a disparu (suivi par CCM Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 70/30), le milieu réactionnel est ramené à température ambiante. Puis, une solution de NaHCO₃ saturée (416 mL, 20mL / mmol) est additionnée. Le milieu est agité durant 5 minutes. De l'iode est additionné jusqu'à coloration de la phase organique et le mélange est agité durant 10 minutes. On ajoute alors une solution saturée de Na₂S₂O₄ jusqu'à décoloration de la phase organique. La phase organique est reprise par du toluène, lavée par de l'eau, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Purification : L'oxyde de triphénylphosphine est éliminé par cristallisation dans un mélange Ether de pétrole / éther 9/1. Le filtrat est concentré puis chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle 70/30). Le produit **I.26a** est obtenu sous forme de cristaux blancs. 6,75 g \Rightarrow **Rdt** = 88%

CPV : Programme de température : Température initiale : 150 °C, Montée en température : 10 °C/minute, Température finale : 250 °C, Temps de rétention de I.26a : 8,438 mn

Point de fusion : 78 °C, ³⁶**Point de fusion** _{litt} : 74-75 °C

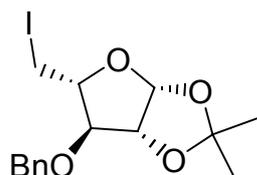
$[\alpha]_D^{23} = -81$ (c 2,2, CHCl₃), ^{26a} $[\alpha]_D$ _{litt} = -74 (c 1,7, CHCl₃) le dérivé **I.26a** est décrit sous forme d'une huile incolore dans cette publication, ³⁶ $[\alpha]_D^{23}$ _{litt} = -81,5 (c 0,68, CHCl₃)

³⁹**RMN¹H** : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,30-7,20 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,86 (d, 1H, J_{1,2} = 3,5 Hz, H₁) ; 4,59 (d, 1H, J = 11,3 Hz, CH₂Ph) ; 4,54 (d, 1H, J_{2,1} = 3,5 Hz, H₂) ; 4,49 (d, 1H, J = 11,4 Hz, CH₂Ph) ; 4,38 (ddd, 1H, J = 3,0 Hz, J = 6,2 Hz, J = 8,7 Hz, H₄) ; 4,01 (d, 1H, J = 2,9 Hz, H₃) ; 3,29-3,18 (m, 2H, H_{5a} et H_{5b}) ; 1,41 et 1,22 (2s, 6H, 2 CH₃_{isopropylidène}). **RMN¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 138,1 (C_{quat. aromatique}), 129,5, 129,1, 129,0, 128,9 (C_{aromatiques}) ; 113,0 (C_{q.isopropylidène}) ; 106,7 (C₁) ; 78,6 (C₃), 78,1 (C₂), 77,6 (C₄), 73,7 (CH₂Ph) ; 27,9, 27,3 (CH₃_{isopropylidène}) ; -0,6 (CH₂I).

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₅H₁₉O₄I + Na⁺] = 413,0226, Valeur expérimentale = 413,0234
 numéro CAS : 29580-99-2

³⁶ Young, R. C., Kent, P. W., Dwek, R. A. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3983.

3-O-Benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-O-isopropylidène-β-L-arabinofuranose (I.26b).



$C_{15}H_{19}O_4I$

$390 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le composé **I.25b** (0,05 g, 0,19 mmol), la triphénylphosphine (1,5 équiv., 0,28 mmol, 74 mg) et l'imidazole (3,5 équiv., 66,3 mmol, 45 mg) sont dissous dans le toluène (5,6 mL, 20 mL/ mmol). L'iode est additionné par portion (1,5 équiv., 0,28 mmol, 72 mg) et la solution est placée à 70°C, sous vive agitation. Le traitement et la purification sont les mêmes que lors de la formation du composé **I.26a**. On obtient le composé **I.26b** sous forme d'une pâte légèrement orange. 57 mg \Rightarrow **Rdt** = 82%

CPV : Programme de température : Température initiale : 150 °C, Montée en température : 10 °C/minute, Température finale : 250 °C, Temps de rétention de I.26b : 8,531 mn

$[\alpha_D]^{23} = +9$ (c 0,9, $CHCl_3$)

RMN¹H : ($CDCl_3$, 250 MHz) δ ppm : 7,36-7,25 (m, 5H, $H_{\text{aromatiques}}$) ; 5,95 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,4 \text{ Hz}$, H_1) ; 4,69 (d, 1H, $J = 11,3 \text{ Hz}$, CH_2Ph) ; 4,63 (d, 1H, $J_{2,1} = 3,5 \text{ Hz}$, H_2) ; 4,58 (d, 1H, $J = 11,3 \text{ Hz}$, CH_2Ph) ; 4,47 (ddd, 1H, $J = 3,0 \text{ Hz}$, $J = 6,1 \text{ Hz}$, $J = 8,8 \text{ Hz}$, H_4) ; 4,01 (d, 1H, $J = 2,7 \text{ Hz}$, H_3) ; 3,38-3,30 (m, 2H, H_{5a} et H_{5b}) ; 1,50 et 1,31 (2s, 6H, isopropylidène). **RMN¹³C** : ($CDCl_3$, 62 MHz) δ ppm : 137,8 ($C_{\text{quat. aromatique}}$), 129,1, 128,6, 128,5, ($C_{\text{aromatiques}}$), 112,5 ($C_{\text{quat. acétonide}}$), 106,3 (C_1), 82,6 (C_3), 82,2 (C_2), 81,7 (C_4), 73,3 (CH_2Ph), 27,4, 26,8 (CH_3) ; -0,4 (CH_2I).

SMHR : Valeur calculée pour $[C_{15}H_{19}O_4I + Na^+] = 413,0226$, Valeur expérimentale = 413,0216

***Chapitre II : Réactions
d'ouverture réductrice par le
zinc.***

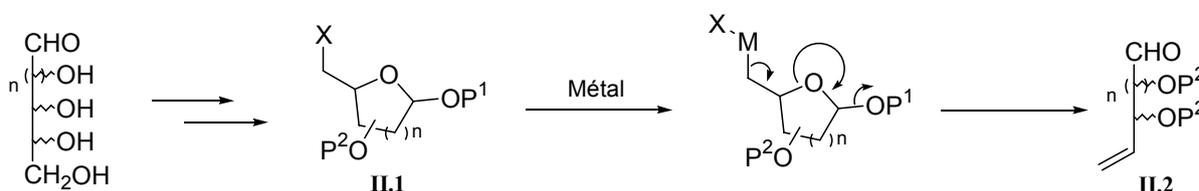
L'ouverture des déoxy-halogénosucres et la formation résultante d'un aldéhyde s'effectue par une fragmentation de type Grob³⁷ en présence d'un métal : la réaction Vasella. On peut supposer que l'ouverture de l'halogénosucres s'effectue par une insertion du métal dans la liaison Carbone-Halogène entraînant l'ouverture du cycle et la formation simultanée de deux nouvelles fonctions : l'une aldéhydique et l'autre éthylénique. Dans notre cas précis, les deux iodures de départ dérivés du D-xylose et du L-arabinose (dont la synthèse a été décrite lors du premier chapitre) ne diffèrent que par la configuration du Carbone 4. Lors de l'ouverture réductrice de ces deux substrats, ce carbone devient hybridé sp² ce qui explique la formation d'un seul et unique aldéhyde δ,ϵ insaturé. L'intérêt, à terme, de cette méthode est de pouvoir, à partir d'un mélange des iodures **I.26a** et **I.26b** synthétisés précédemment obtenir un unique synthon aldéhydique.

Après un rappel bibliographique concernant la réaction de Vasella, nous exposerons dans ce chapitre les résultats obtenus lors des diverses tentatives d'ouverture de nos iodosucres **I.26a** et **I.26b** par le zinc en particulier. Puis, nous nous attarderons sur une étude des conditions opératoires nécessaires à la réaction de Vasella.

I. Rappels bibliographiques.

A. Principe général de la réaction de Vasella.

Schéma II.1



L'action d'un métal sur un halogénosucres du type **II.1** s'accompagne généralement d'une réaction d'élimination entraînant l'ouverture du cycle et la formation simultanée d'une fonction éthylénique et d'une fonction aldéhyde. (Schéma II.1) Cette réaction correspond, formellement, à l'élimination des deux hydroxyles du sucre initial et à la formation d'une fonction éthylénique en position 4,5 dans le cas des pentoses et en position 5,6 dans le cas des hexoses. Il y a, en fait, suppression du carbone asymétrique déterminant la série D ou L du sucre de départ.

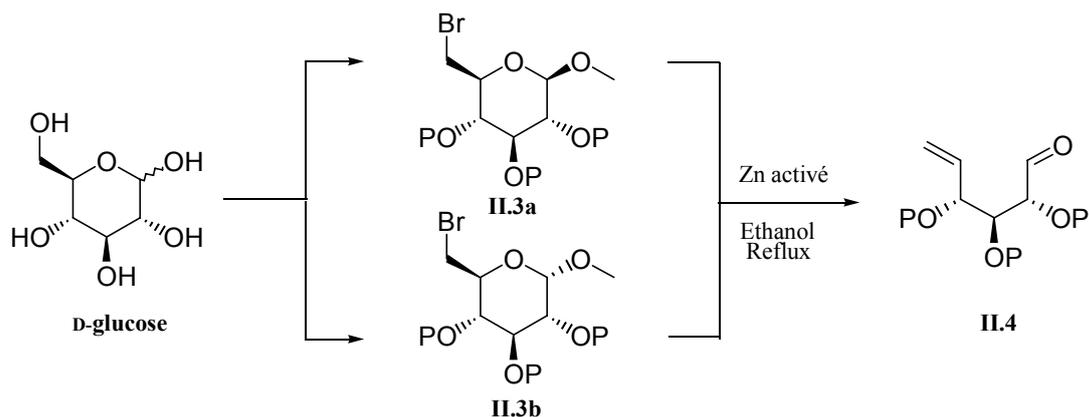
L'élimination réductrice d'halogénosucres a été décrite, pour la première fois, par Bernet et Vasella en 1979.^{1 a)} Leurs travaux ont été effectués sur des méthyl- α ou β -D-glucopyranosides protégés, bromés en position 6. (Schéma II.2)

³⁷ a) Grob, A. ; Schiess, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 1

. b) Grob, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 535.

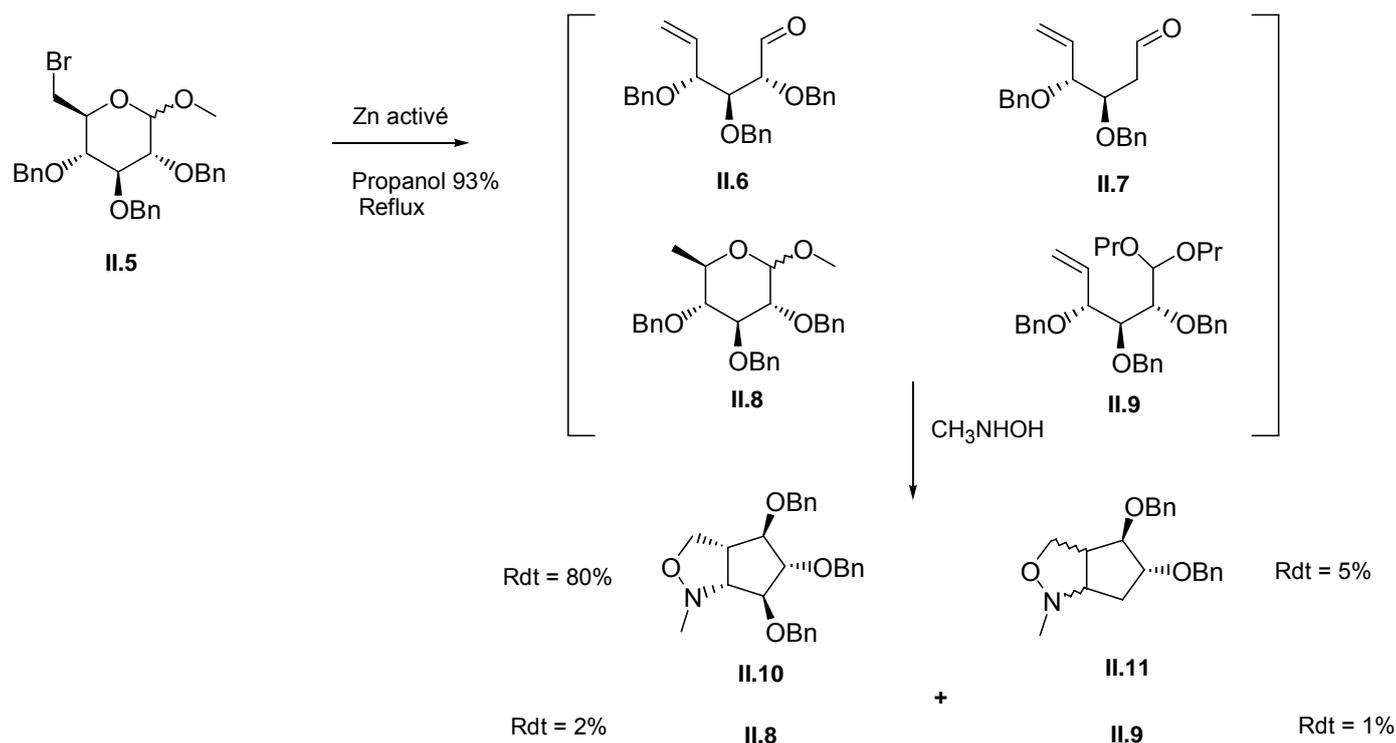
¹a) Bernet, B., Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.*, **1979**, 62, 1990.

Schéma II.2 : Réaction de Vasella sur les 5-O-bromo-méthylsides **II.3a** et **II.3b**



L'action du zinc, préalablement activé par lavages acides,³⁸ dans le propanol aqueux 93 % au reflux sur les 6-déoxy-6-bromo-méthylsides **II.3a** et **II.3b** permet l'obtention d'un unique 5,6 dideoxy-hexen-5-ose. Une étude de Vasella s'est portée sur les 6-déoxy-6-bromo-méthylsides **II.5** dont les hydroxyles secondaires en position 2,3 et 4 sont benzylés. (*Schéma II.3*)

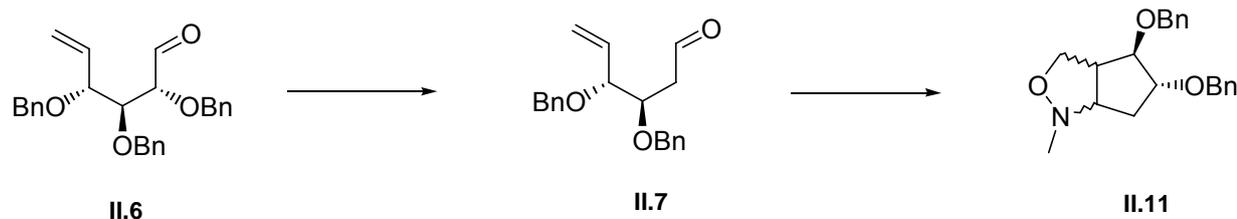
Schéma II.3 : Réaction de Vasella sur les 5-O-bromo-méthylsides **II.5**



La réaction d'ouverture réductrice des composés **II.5** permet, outre la formation, de l'aldéhyde **II.6** souhaité, la synthèse des trois sous-produits **II.7**, **II.8**, **II.9**. L'aldéhyde **II.7** est issu de la désoxygénation de l'hydroxyle en C-2 de l'aldéhyde **II.6** par élimination réductrice. (*Schéma II.4*)

³⁸ Tsuda, K., Ohki, E., Nozoe, S. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 783.

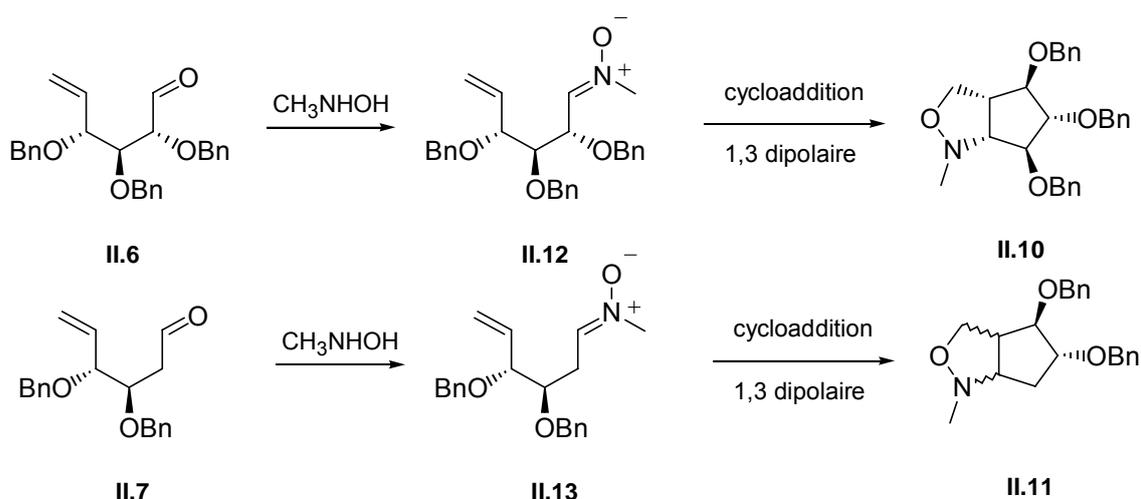
Schéma II.4 : Formation de l'isooxazolidine II.11



Les composés **II.8** proviennent de la simple réduction de la liaison Carbone-Brome des bromoglucopyranosides α et β de départ **II.5**. Le sous-produit **II.9** est issu de l'acétalisation par le propanol de l'aldéhyde **II.6**.

Le brut réactionnel, une fois filtré et séché, est ensuite soumis à l'action de la N-méthylhydroxylamine permettant la formation des isooxazolidines **II.10** et **II.11**. Ces dernières sont formées respectivement à partir des aldéhydes **II.6** et **II.7** via les composés **II.12** et **II.13** par cycloaddition 1,3-dipolaire. (Schéma II.5) Les composés **II.8** et **II.9**, quant à eux, sont retrouvés inchangés en fin de réaction.

Schéma II.5 : Formation des isooxazolidines II.10 et II.11 par cycloaddition 1,3 dipolaire.



Cette réaction d'ouverture réductrice par action du zinc a ensuite été étudiée dans diverses conditions opératoires :

- L'activation du zinc métallique par lavages acides préalable à la réaction : Lorsque le zinc métallique est utilisé sans activation préalable, le rendement ainsi que le taux de conversion sont diminués de moitié.

Il est également intéressant de noter que les produits **II.5** soumis à l'action du zinc métallique dans l'acide acétique glacial (activation acide *in situ*) conduisent uniquement à la formation des produits de réduction **II.8** de la liaison Carbone-Brome.

- L'utilisation de Magnésium métallique ou de divers complexes de zinc à la place du zinc métallique : L'utilisation, lors de cette réaction, des couples Zn/Cu ou Zn/Ag dans l'éthanol ou de Rieke Magnésium dans le THF n'améliore en rien le rendement.

- L'influence du solvant : La réaction a été tentée dans le propanol aqueux et dans l'éthanol aqueux sans aucune modification de rendement. La présence d'une quantité minimale d'eau en tant que co-solvant semble néanmoins indispensable. La variation de cette proportion entre 3 et 15% ne modifie en rien la réaction.

Suite à cette étude préliminaire de Vasella, plusieurs auteurs se sont intéressés à cette réaction. Des études récentes ont montré que de nombreux paramètres pouvaient fortement influencer le rendement, le temps de réaction, le produit obtenu voire la faisabilité de cette réaction. Ces facteurs sont variables : halogénure utilisé, type des sucres utilisés (hexoses ou pentoses), forme du sucre (pyranose ou furanose), métal utilisé, type d'activation du métal, etc... De façon assez surprenante, la variation de ces facteurs n'est que rarement expliquée. Depuis 1979, aucun mécanisme détaillé de cette réaction n'a, d'ailleurs, été avancé. On suppose uniquement l'insertion, au cours de la réaction, du zinc métallique dans la liaison Carbone-Halogène.

B. Influence des conditions opératoires.

1. Le Métal.

a) Type de métal utilisé.

Dans la grande majorité des travaux relatant une réaction de Vasella sur des halogénosucres, que ce soit sous forme furanose ou pyranose, le métal utilisé est le zinc. Il s'agit parfois de zinc commercial sous forme de poudre,^{1c), 1g), 2a), 39} mais le plus souvent, de zinc dust (zinc poussière). Il est délicat de clairement établir une différence de réactivité entre ces deux formes de zinc. Cependant, on peut supposer qu'une granulométrie plus fine du zinc permettra une meilleure dispersion dans le milieu réactionnel et une plus grande surface de contact avec le substrat. Il est important de noter que, comme dans le cas de toutes les réactions nécessitant l'emploi de zinc (réaction de Reformatsky, de Clemmensen...), la réaction de Vasella peut se montrer « capricieuse ». Les résultats obtenus lors de ces réactions peuvent varier d'un lot de zinc à un autre.

Outre le zinc, d'autres métaux tels que l'Indium^{2b), 40} ou le Magnésium^{1a)} ont été utilisés, de manière exceptionnelle, dans des réactions d'ouverture réductrice d'halogénosucres. Ces métaux

^{1g)} Désiré, J., Prandi, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3075

^{1c)} Paquette, L., Bailey, S., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7849.

^{2a)} Kobori, Y., Myles, D. C., Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5899.

³⁹ a) Florent, J. C., Ughetto-Monfrin, J., Monneret, C., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1051

b). Deguin, B., Florent, J. C., Monneret, C., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 405.

c) Ohmiya, H., Uenishi, J., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7011.

^{2b)} Hyltoft, L., Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8444

⁴⁰ Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Srinivasa Reddy, K. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5333.

n'améliorent pas la réaction. Des travaux menés par R. Madsen,^{2b)} indiquent même que les réactions employant de l'indium sont notablement plus lentes qu'avec du zinc.

b) Utilisation de complexes métalliques

Les métaux-graphite

Outre la possibilité d'utiliser des complexes du type Zn/Cu⁴¹, Zn/Ag⁴², Furstner et Weidmann⁴³ ont décrit l'utilisation d'espèces très réactives : les Métaux-graphite. Ces réactifs sont synthétisés à partir du potassium-graphite. Ce dernier en présence d'halogénure de métaux est réduit pour former le métal-graphite correspondant⁴⁴ (Zn/Ag-graphite, Mg-graphite...) (*Schéma II.6*).

Schéma II.6 : Synthèse des métaux-graphite à partir du potassium-graphite C₈K.



Le potassium-graphite ainsi que les métaux-graphites en résultant sont reconnus comme étant de bons donneurs d'électrons. Ils devraient donc s'avérer intéressants dans les réactions d'ouverture réductrice d'halogénosucres.

Les travaux de Furstner et Weidmann ont porté sur l'étude de la réactivité d'halogénosucres soumis à l'action de Zn/Ag-graphite, Potassium-graphite et Magnésium-graphite. Contrairement à ce que l'on aurait pu penser en premier lieu, les produits obtenus diffèrent selon le complexe métal-graphite utilisé. (*Schéma II.7*)

⁴¹ Pagenkopf, B.L. *Org. Lett.*, **2001**, 16, 2563

⁴² a) Wee, A. G. H., Tang, F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6677.

b) Wee, A., McLeod, D. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6268

⁴³ a) Furstner, A., Weidmann, H. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2307.

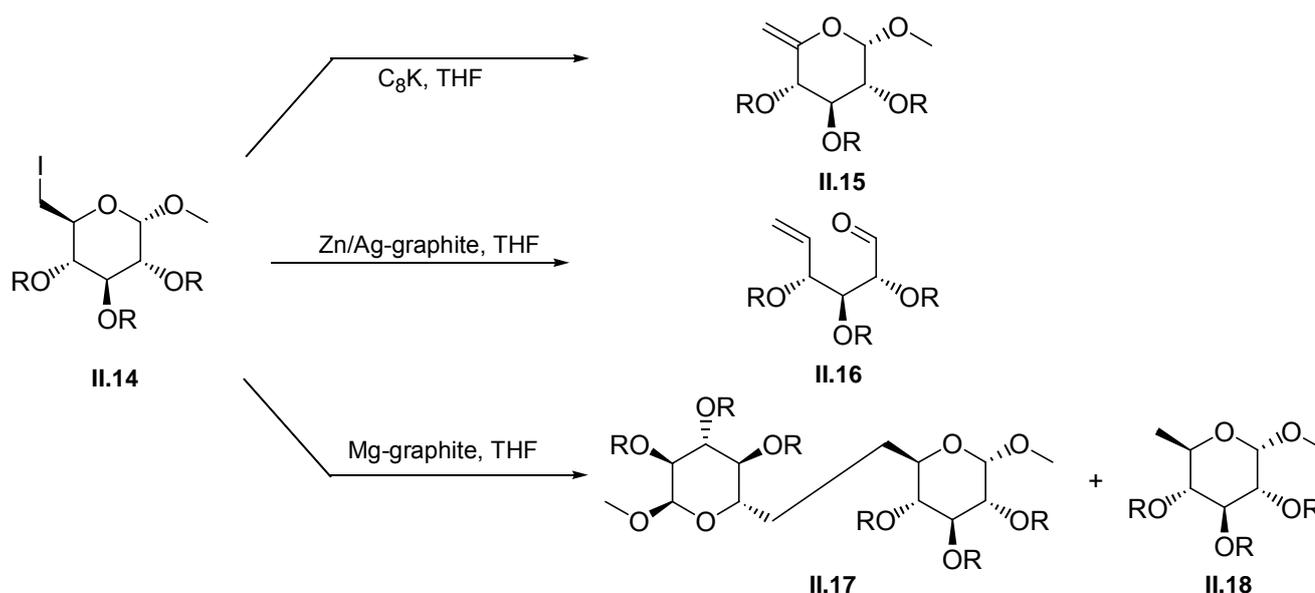
b) Furstner, A., Weidmann, H. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1363.

c) Furstner, A., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3735.

d) Furstner, A., Jumbam, D., Teslic, J., Weidmann, H. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2213.

⁴⁴ Boldrini, G. P., Savoia, D., Tagliavini, E., Trombini, C., Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4108.

Schéma II.7 : Action de trois métaux-graphites sur l'iodo-pyranose **II.14**.



Ainsi, l'action du C_8K sur l'iodo-pyranose **II.14** ne permet pas la formation de l'aldéhyde correspondant **II.16** mais celle du produit d'élimination **II.15**. Cette réactivité est due au caractère basique (base de Lewis) du potassium-graphite⁴⁵ qui favorise la réaction d'élimination par rapport à la réaction de réduction.

L'action du Zn/Ag-graphite lamellaire dans le THF permet bien l'ouverture réductrice des iodo-sucres **II.14**. Les rendements obtenus dans ces conditions sont de l'ordre de 90%. L'utilisation du complexe Zn/Ag-graphite permet d'éviter, dans ce cas, la formation de produits secondaires tels que les produits de réductions de la liaison Carbone-Halogène observés lors de la réaction originale de Vasella.^{1) a}

Le composé **II.14** soumis à l'action du Magnésium-graphite lamellaire conduit à la formation du produit de couplage de Wurtz **II.17** accompagné de produit de réduction de la liaison Carbone-Iode **II.18**. Cette réactivité du Magnésium-graphite est assez étonnante car lorsque l'on utilise du Magnésium Rieke⁴⁶ dans l'éthanol au reflux, le produit obtenu est l'aldéhyde **II.16**.

D'après cette étude Le Zn/Ag-graphite, semble le seul métal-graphite permettant d'obtenir les aldéhydes attendus. Contrairement à la réaction de Vasella habituelle qui s'effectue en milieu aqueux, ce complexe hautement réactif peut être utilisé en milieu anhydre. L'intérêt de cette méthode est donc de pouvoir travailler avec des produits ne supportant pas la présence d'eau

Le diiodure de samarium : SmI_2 :

En 1996, deux études⁴⁷ ont montré la possible utilisation de l'iodure de samarium pour effectuer la réaction d'ouverture réductrice d'iodosucres. Ces réactions effectuées en présence d'un

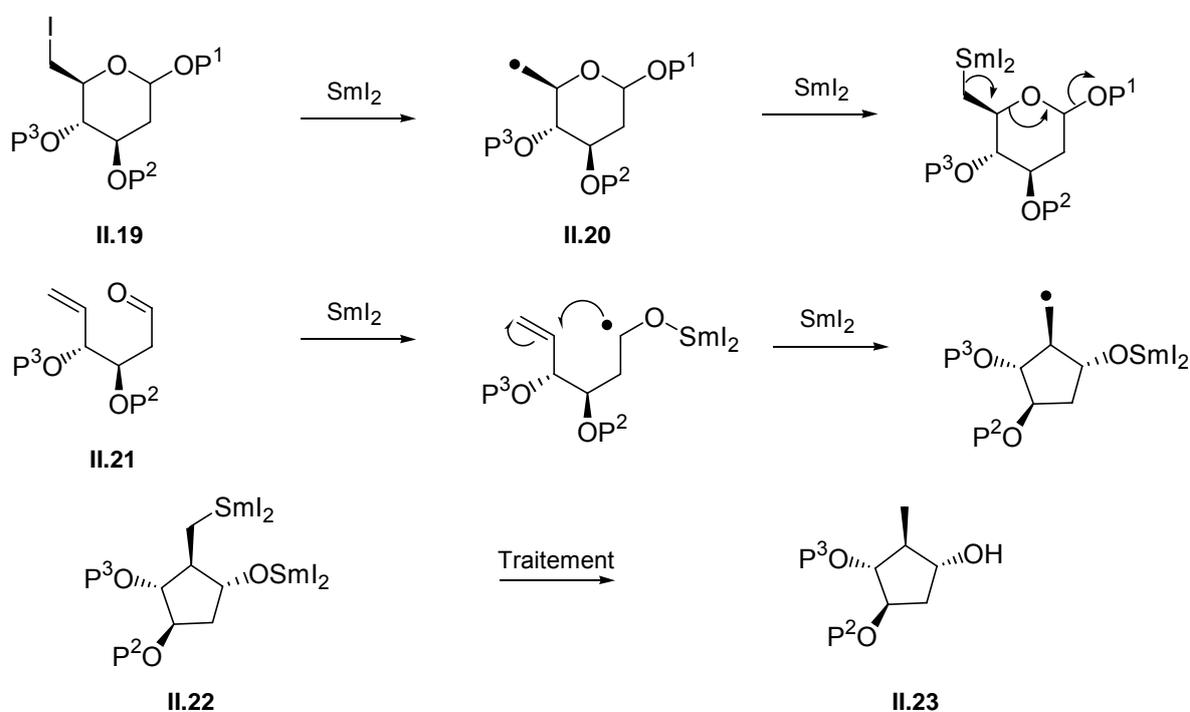
⁴⁵ Bergbreiter, D. E., Killough, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2126.

⁴⁶ Magnésium obtenu par action de Na ou K sur du $MgBr_2$.

⁴⁷ a) Chiara, J.L., Martinez, S., Bernabé, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6488.

large excès de SmI_2 dans un mélange THF/HMPA au reflux permettent, dans un premier temps, l'ouverture du sucre par deux transferts mono-électroniques (*Schéma II.8*). Dans un second temps, l'iodure de samarium permet la cyclisation radicalaire de l'aldéhyde **II.21** néo-formé aboutissant à la synthèse du cyclopentane polysubstitué **II.23**. Cette étude a montré l'importance du groupement protecteur OP^1 du sucre de départ. La mise en place d'un bon groupe partant au niveau anomérique implique une augmentation des rendements finaux en cyclopentane. Ainsi, contrairement à ce qui est observé dans le cas de l'ouverture par le zinc métallique, le rendement en cyclopentane n'est que de 10 % à partir des méthylglycosides. Une grande quantité de produit de réduction de la liaison Carbone-Iode est retrouvée. Avec des *tert*-butylglycosides, le rendement en cyclopentane atteint 33%. Des groupements ester du type acétate ou benzoate ont permis une optimisation de la réaction (rendements de l'ordre de 70%).

Schéma II.8 : Action de l'iodure de samarium sur l'iodo-sucre II.19.



La présence d'un large excès de SmI_2 ne permet pas un « arrêt » à l'aldéhyde mais implique, la formation du cyclopentane. Cette méthode ne permettra donc pas la formation et l'isolement de l'aldéhyde. L'utilisation de 2 équivalents de SmI_2 devrait peut être permettre un arrêt à l'aldéhyde et donc son utilisation à des fins différentes de la formation de cyclopentanes.

2. Méthodes d'activation du métal.

Le zinc métallique commercial n'est que très rarement utilisé tel quel. Le plus fréquemment, il est introduit en réaction après une activation. On peut considérer plusieurs méthodes d'activation.

b) Grov, J. J. C., Holzapfel, C. W., Williams, D. B. G. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5817.

Activation par lavages acides.

Le zinc commercial est connu pour être assez peu réactif du fait de la présence d'oxyde de zinc inerte à la surface du métal.⁴⁸ Quelle que soit la réaction employant du zinc métallique une activation préalable est nécessaire. Cette dernière peut être effectuée par diverses méthodes.⁴⁸ Dans le cas de la réaction d'ouverture réductrice d'halogénosucres, le « décapage » de la surface métallique est généralement faite au moyen de lavages acides. Le zinc est lavé successivement par du HCl 6N,⁴⁹ par de l'eau puis par de l'éthanol et de l'éther. La pâte obtenue est ensuite séchée sous vide afin d'éliminer toutes traces de solvants. Le zinc se présente alors sous forme d'une poudre gris foncé. L'effet du zinc activé peut parfois être accentué par l'ajout dans le milieu réactionnel de CeCl₃⁵⁰ ou de TMSCl.⁵¹

Certaines activations acides peuvent s'effectuer *in situ*. Le zinc poussière peut alors être employé directement sans traitement préalable mais le solvant utilisé est, dans ce cas, un mélange éthanol/acide acétique,^{39c)} un mélange THF/H₂O/acide acétique,^{39a), 39b)} voire l'acide acétique seul⁵².

Activation par addition de co-catalyseurs.

Scheffold et coll ont montré l'intérêt de la vitamine B12 en tant que catalyseur dans des réactions d'éliminations réductrices.⁵³ Une adaptation du cycle catalytique de la vitamine B12 à la synthèse de triacétyl glucals a été décrite par Frank en 1999.⁵⁴ (Schéma II.9)

La vitamine B12 constitue une source de Cobalt au degré d'oxydation III. Cette espèce de Cobalt est réduite en Co I par le zinc métallique en présence de NH₄Cl (tampon) dans le méthanol. Le cobalt I s'insère dans la liaison Carbone-Halogène du composé **II.24** et se ré-oxyde en Co III. La liaison Cobalt-Carbone se fragmente immédiatement pour former le glucal **II.26**. Une faible quantité de vitamine B12 est nécessaire car le Cobalt III libéré lors de la réaction est immédiatement réduit par l'excès de zinc métallique présent dans le milieu. La méthode originale de formation de ces glucals, méthode dite de Fisher-Zach,⁵⁵ utilise le zinc métallique dans l'acide acétique en tant que solvant. La méthode décrite par R.W. Frank employant la vitamine B 12 permet, quant à elle, la formation de

⁴⁸ Knochel, P., Johnes, P. *Organozinc Reagents* Harwood, L. M., Moody, C.J. Eds, The Practical Approach in Chemistry series, Oxford University Press Inc., New York 1999

⁴⁹ Tsuda, E., Nozoe, O. S. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 783.

⁵⁰ a) Bernotas, R. C., Pezzone, M. A., Ganem, B. *Carbohydr. Res.*, **1987**, 305.

b) Liotta, L. J., Lee, J., Ganem, B. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2433

⁵¹ Staanderup, P. R., Madsen, R. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 2115.

⁵² Ferrier, Prasit, *J.Chem.soc. Perkin Trans*, **1983**, 1, 1621.

⁵³ a) Scheffold, R., Amble, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, 629.

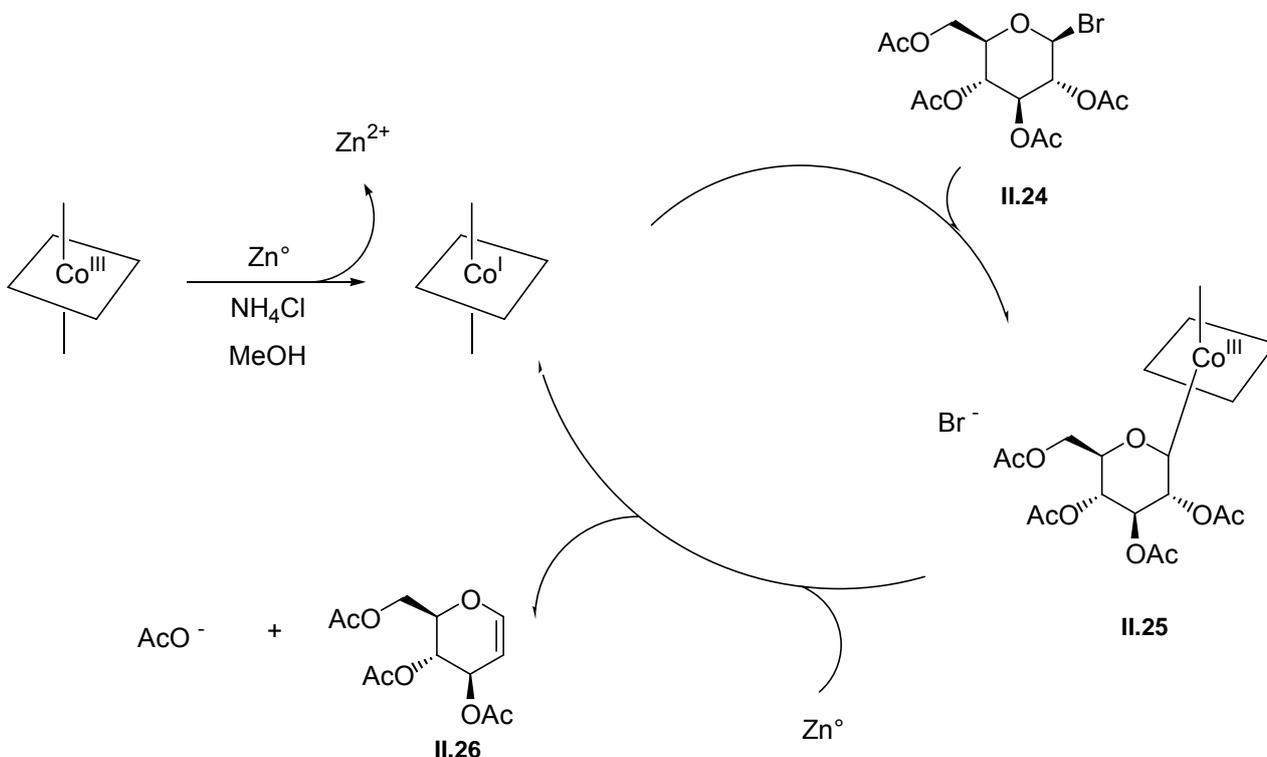
b) Scheffold, R., Abrecht, S. *Pure Appl. Chem.*, **1987**, 59, 363.

⁵⁴ Forbes, C. L., Franck, R.W. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1424.

⁵⁵ Fisher, E., Zach, K. *Sitzungsber. Kl. Preuss. Akad. Wiss.* **1913**, 27, 311.

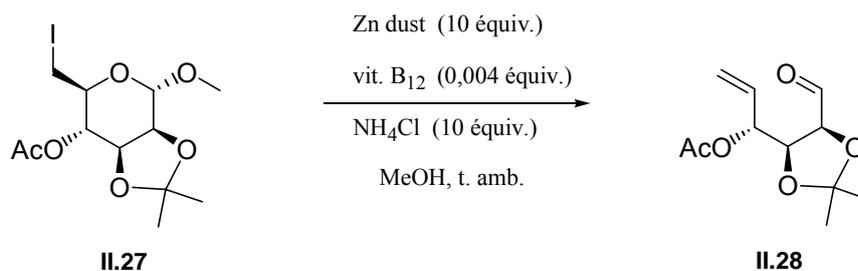
glucal dans des conditions de pH douces avec d'excellents rendements. On peut remarquer que l'utilisation du zinc poussière sans Vitamine B12 dans le méthanol au reflux sur le composé **II.24** conduit au produit **II.26** avec un très faible rendement. La présence des cations Co^{1+} est donc nécessaire à la réaction.

Schéma II.9 : Utilisation de la vitamine B12 dans la synthèse de tracétyl glucals.



Par la suite, V. Jäger a utilisé la vitamine B12 pour l'ouverture réductrice d'halogénosucres^{1d)} dérivés de trois hexoses sous forme pyranosique : le D-glucose, le D-mannose, et le D-galactose. Après protection des groupements hydroxyles et iodation de l'alcool primaire, ces sucres ont été soumis à l'action du zinc métallique non activé dans un mélange méthanol/ NH_4Cl en présence d'une quantité catalytique de vitamine B12. Ces conditions opératoires douces permettent l'utilisation de protections sensibles en milieu acide telles que des acétonides ou des esters.⁵⁶ (Schéma II.10)

Schéma II.10.



^{1d)} Kleban, M., Kautz, U., Greul, J., Hilgers, P., Kugler, R., Dong, H. Q., Jäger, V. *Synthesis*, **2000**, 7, 1027.

⁵⁶ Moutel, S., Shipman, M., Martin, O. R., Ikeda, K., Asano, N. *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, 16, 487.

3. Effets des solvants et de la méthode d'activation du milieu réactionnel (chauffage ou ultrasons).

Les solvants utilisés lors de ces réactions sont le plus souvent des solutions aqueuses d'alcool (généralement isopropanol 93%,⁵⁷ éthanol 96% à 94%^{1 a)},⁵⁸, méthanol).

Parfois, le solvant contient l'activateur acide comme pour les cas des mélanges Ethanol/acide acétique,^{39c)} un mélange THF/H₂O/acide acétique,^{39a), 39b)} voire dans l'acide acétique seul.⁵² Dans ces différents cas, le milieu réactionnel est activé par chauffage au reflux des solvants.

Des solvants aprotiques et anhydres comme du THF ou du dichloroéthane peuvent être utilisés mais uniquement dans le cas de l'utilisation du complexe Zn/Ag-graphite.^{43a), 43b), 43d)} Dans ces conditions, le milieu réactionnel est activé par chauffage (40°C).

Une autre exception est à noter. Whitesides et coll. ont effectué des réactions d'ouvertures réductrices d'iodosucres dérivés du D-xylose ou du D-ribose par action du zinc activé mais cette fois-ci dans l'éther anhydre.^{2a)} Cependant, l'activation du zinc dans ce cas précis ne s'achève pas, comme nous l'avons vu précédemment, par une élimination des traces de solvant et d'eau par séchage. La quantité d'eau nécessaire à la réaction pourrait être amenée par ce biais.

Des travaux récents effectués par Ricard et coll.^{1 f), 59} et Madsen et coll.^{2b), 2c), 53, 60} ont montré qu'une suspension de zinc dans un mélange THF/H₂O sous ultrasons permettait l'ouverture d'iodosucres dérivés de pentofuranoses notamment du D-xylose, du D-ribose et du D-lyxose. Hyltoft et Madsen justifient l'utilisation d'ultrasons par le fait que, lors d'une simple agitation mécanique, le

⁵⁷ a) Bernotas, R. C., Ganem, B., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1123.

b) Sviridov, A. F., Ermolenko, M. S., Yashunsky, D. V., Borodkin, V. S., Kochetkov, N. K., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 3842.

c) Sviridov, A. F., Borodkin, V. S., Ermolenko, M. S., Yashunsky, D. V., Kochetkov, N. K., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 2291.

d) Ermolenko, M. S., Potier, P., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2895.

e) Hanessian, S., Claridge, S., Johnstone, S., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4261.

¹ a) Bernet, B., Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.*, **1979**, 62, 1990.

⁵⁸ a) Egberton, M., Danishefsky, S. J., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 12.

b) Coleman, R. S., Dong, Y., Carpenter, A. J., *J. Org. Chem.*, **1991**, 57, 3732.

c) Gallos, J. K., Goga, E. G., Koumbis, A. E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1994**, 613.

d) Gallos, J. K., Koumbis, A. E., Xiraphaki, V. P., Dellios, C. C., Coutouli-Argyropoulou, E., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 15167.

e) Nakamura, H., Maruyama, K., Fujimaki, K., Murai, A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1927.

² a) Kobori, Y., Myles, D. C., Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5899.

¹ f) Hanna, I., Ricard, L. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2651

⁵⁹ Boyer, F. D., Hanna, I., Ricard, L. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3095.

² c) Storm, C., Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4441.

² b) Hyltoft, L., Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8444

⁶⁰ Poulsen, C. S., Madsen, R. *Chem. Comm.*, **1999**, 2101

milieu n'est pas suffisamment homogène. Ils indiquent une possible précipitation de sels de zinc présents en solution. De plus, ils montrent l'importance de la quantité d'eau présente dans le milieu réactionnel. En effet, des essais sur le méthyl-5-iodo-D-ribofuranoside en présence d'une suspension de zinc sous ultrasons montrent pour un rapport THF/H₂O de 4/1, un rendement est de 89 % alors que l'inversion de ce rapport (THF/H₂O 1/4) permet d'obtenir un rendement quantitatif.

C. Influence du groupement X

1. Utilisation de différents halogénures.

En 1989, Weidmann et Fürstner,^{43a)} ont décrit une « extension » de la méthode de Vasella utilisant comme métal un complexe Zinc/Argent-Graphite sur des dérivés β du D-glucopyranoside halogéné en 6 par un iode, un brome ou un chlore **II.29**. (*Schéma II.11*)

Schéma II.11 : Etude de l'influence de l'halogène sur la réaction d'ouverture réductrice de l'halogéno-pyranose II.29.

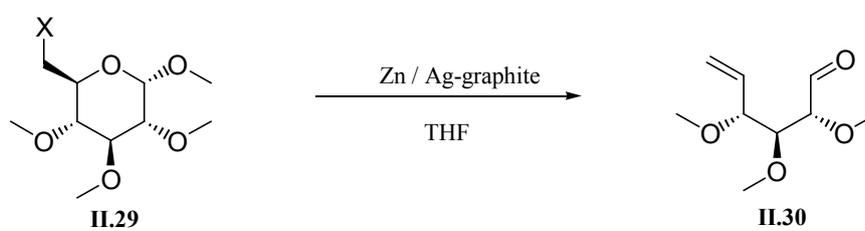


Tableau II. 1 : Influence de l'halogène utilisé sur le temps de réaction

X	Conditions opératoires	Rendement
I	20°C / 10 minutes	93%
Br	20°C / 45 minutes	90%
Cl	20°C / 60 minutes	88%

L'étude effectuée montre que, quel que soit l'halogène utilisé, les rendements finaux de formation de l'aldéhyde **II.30** restent sensiblement identiques (*Tableau II.1*). Cependant, on remarque que le temps de réaction nécessaire à l'obtention de ce rendement diffère selon l'halogène employé. De façon attendue, les dérivés iodés réagissent plus rapidement que leurs analogues bromés et chlorés.

Deux ans plus tard, Fürstner et coll ont de nouveau démontré l'importance de l'halogène utilisé.^{43d)} Les halogénosucres **II.31** et **II.32** sont soumis comme précédemment à l'action de l'alliage Zinc/Ag-graphite (*Schéma II.12 ; Tableau II.2*).

Schéma II.12 : Etude de l'influence de l'halogène sur la réaction d'ouverture réductrice des halogéno-pyranoses **II.31** et **II.32**.

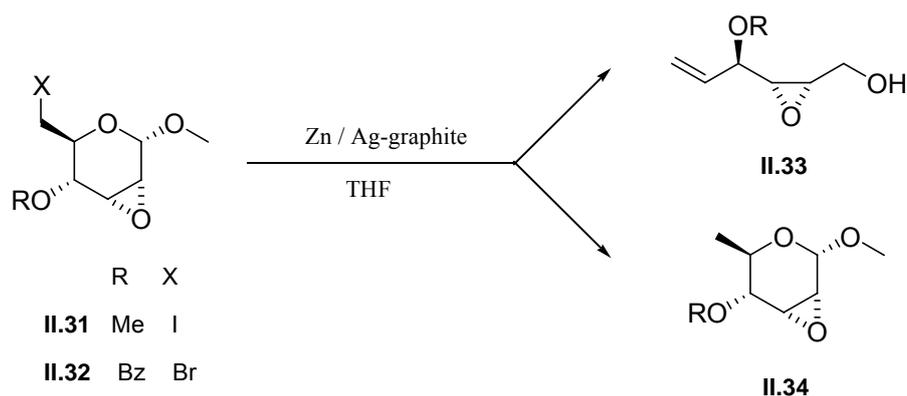


Tableau II.2

	R	X	Conditions opératoires	Produit	Rendement
II.31	Me	I	25°C / 10 minutes puis réduction par NaBH ₄	II.33	90%
II.32	Bz	Br	40°C / 12 heures	II.34	70%

Cette fois encore, la réaction est beaucoup plus rapide et nécessite des conditions de température plus douces lorsque le substrat est un iodosucre. Selon l'halogène utilisé, le produit obtenu n'est pas le même. Dans le cas du dérivé iodé **II.31**, la réaction d'ouverture réductrice a bien lieu et permet d'obtenir l'aldéhyde **II.33** correspondant. Tandis que dans le cas du bromosucre **II.32**, l'action du Zinc/Ag-graphite conduit à l'obtention du produit de réduction **II.34**. L'ouverture du cycle ne se produit pas dans ces conditions. Il est cependant important de noter que le groupement protecteur de l'hydroxyle en C-3 varie d'un sucre à l'autre : un méthyl pour le iodosucre **II.31** et un benzyle pour le composé **II.32**. Nous verrons dans la suite de ce rappel bibliographique que les groupements protecteurs des différents hydroxyles peuvent avoir une importance fondamentale sur le résultat de la réaction en agissant sur la géométrie de la molécule ou en ayant des effets stériques ou électroniques différents.

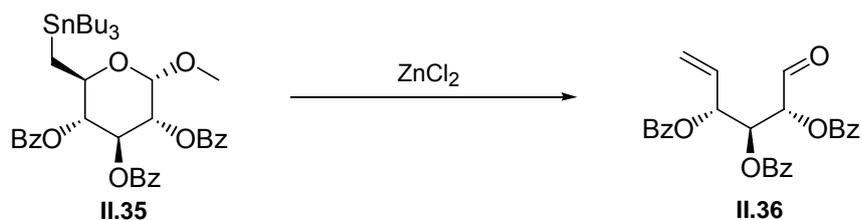
2. Utilisation de dérivés d'étain.

Une méthode pouvant s'apparenter à la réaction de Vasella a été décrite en 1996 par Koslowska et Jarosz.⁶¹ (Schéma II.13)

⁶¹ a) Koslowska, E., Jarosz, S., *J. Carbohydr. Chem.*, **1994**, 13, 889

b) Jarosz, S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3063.

Schéma II.13 :



Lorsque le dérivé du glucose **II.35** substitué en 6 par un groupement tributyl étain est mis en présence d'un acide de Lewis ($ZnCl_2$), on observe une élimination de Bu_3SnCl suivie de l'ouverture du cycle permettant d'obtenir l'aldéhyde δ,ϵ insaturé **II.36**.

D. Influence du sucre utilisé.

1. Les halogéno-pyranoses.

Furstner et Weidmann, en 1990,^{43b)} ont décrit l'action du complexe Zinc/Ag-graphite sur différents 6-iodohexo-D-pyranoses. Les quatre iodosucre étudiés sont dérivés du D-glucose, du D-mannose, du D-galactose et du D-allose et ne diffèrent donc que par la configuration des carbonnes C-1, C-2, C-3 et C-4 (*Schéma II.14*). Les hydroxyles secondaires des substrats **II.37** à **II.40** sont tous protégés par des groupements méthyles.

Schéma II.14 : Influence du sucre utilisé dans la réaction d'ouverture-réductrice d'halogénopyranoses par action du zinc/Ag-graphite.

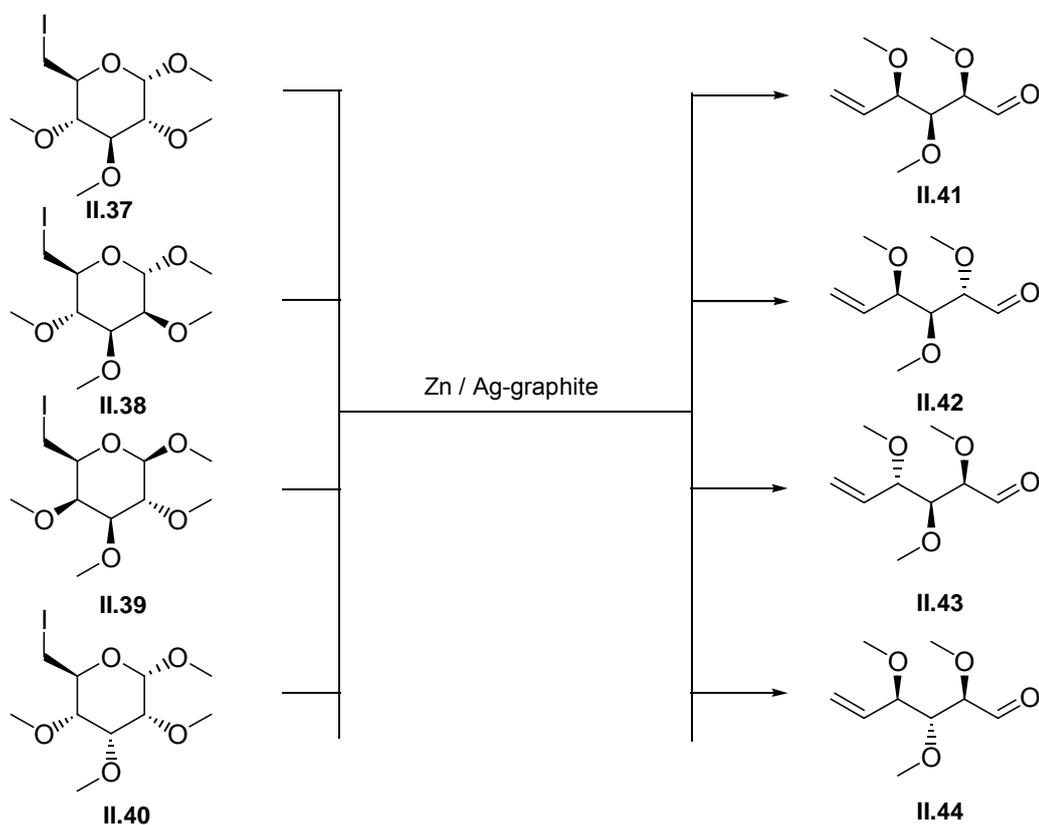


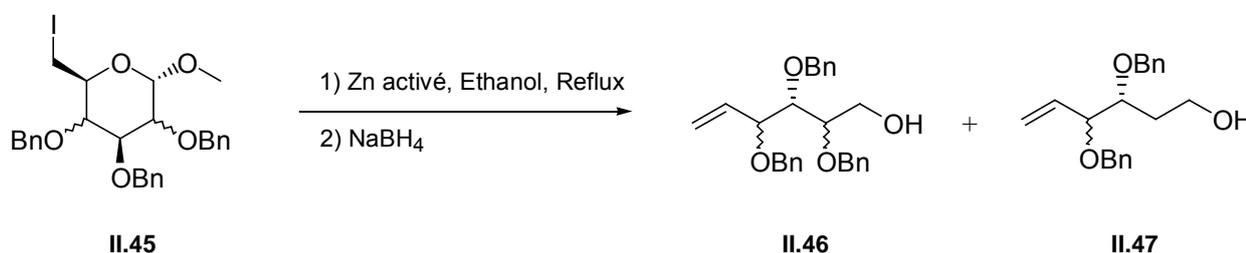
Tableau II.3

Substrat	Configuration	Produit	Rendement
II.37	D-gluco	II.41	93%
II.38	D-manno	II.42	88%
II.39	D-galacto	II.43	95%
II.40	D-allo	II.44	86%

L'ouverture de ces divers iodures par le Zn/Ag-graphite permet la formation des aldéhydes **II.41** à **II.44** correspondants. Les rendements obtenus lors de cette réaction sont tous similaires, de l'ordre de 90% (*Tableau II.3*). D'après ces travaux, la réactivité de ces divers iodosucre ne semble pas être dépendante de la configuration des carbones C-1, C-2, C-3 et C-4 portant les hydroxyles secondaires.

Paradoxalement, d'autres travaux menés par J. Prandi^{1g)} dans des conditions opératoires différentes ont montré une différence de réactivité de quatre 6-iodo-méthylpyranosides issus du D-glucose, du D-galactose, du D-allose et du D-mannose. Les hydroxyles secondaires en C-2, C-3 et C-4 des 4 sucres sont benzylés. (*Schéma II.15*)

Schéma II.15 : Influence du sucre utilisé dans la réaction d'ouverture-réductrice par action du zinc activé par lavage acide.



Les conditions opératoires suivies sont différentes de celles de l'exemple précédent. En effet, les divers iodures étudiés sont, cette fois, soumis à l'action de zinc activé (lavages acides) dans un mélange EtOH/H₂O au reflux. Les aldéhydes obtenus sont ensuite immédiatement réduits par action du borohydrure de sodium (*Tableau II.4*).

Tableau II.4 : Influence de la configuration du sucre de départ sur le produit obtenu, le rendement et le temps de réaction

Substrat	Configuration du sucre de départ	Temps de réaction	Produit	Rendement*
II.45a	D-glucose	1,5 h de reflux	II.46a II.47	70% 25%
II.45b	D-galactose	2 h de reflux	II.46b	73%
II.45c	D-mannose	2 h de reflux	II.46c	48%
II.45d	D-allose	2,5 h de reflux	II.46d	65%

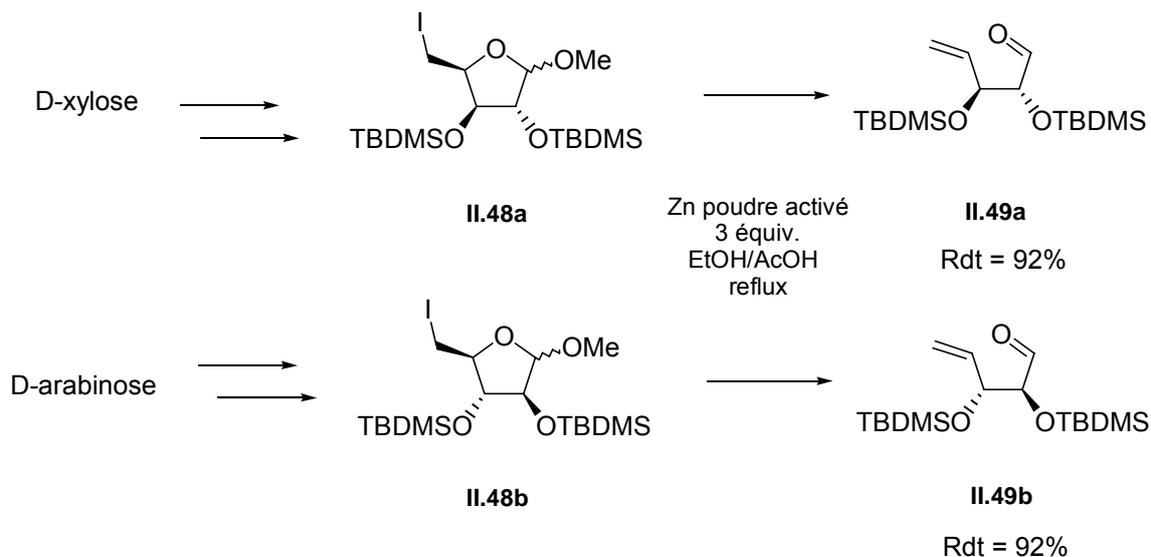
*Rendement sur les deux étapes : ouverture puis réduction par le NaBH₄.

Selon la configuration du sucre de départ, les rendements varient de 48% pour l'iodosucrose **II.45c** dérivé du D-mannose à 73% pour l'iodure **II.45b** dérivé du D-galactose. De plus, outre les rendements, les produits obtenus peuvent varier en fonction de la conformation du substrat de départ. En effet, ces deux réactions menées sur le composé **II.45a** conduisent à la formation des deux composés **II.46a** et **II.47** avec des rendements de 70% et 25% respectivement. Le produit **II.47** est en fait issu de la déoxygenation du composé **II.46a**. Ce phénomène a déjà été décrit par Vasella sur le même substrat mais bromé en position 6 (*Schéma II.3*), mais ne semble pas se produire dans le cas des autres épimères.

2. Les halogéno-furanoses

En 2003, H. Ohmiya a décrit la synthèse de 5-thio-D-glucose et L-glucose à partir de D-xylose et D-arabinose.^{39c)} Une des étapes intermédiaires de cette synthèse est l'ouverture réductrice du 5-iodo-D-xylofuranoside **II.48a** et du 5-iodo-D-arabinofuranoside **II.48b**. (*Schéma II.16*)

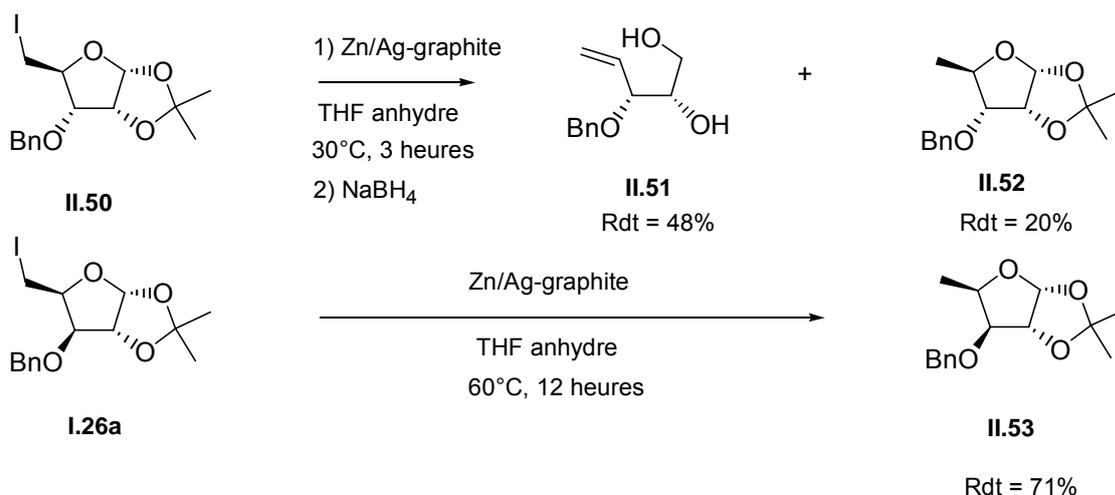
Schéma II.16 : Influence de la configuration du Carbone 3 dans la réaction d'ouverture-réductrice d'halogéno-furanoses par action du zinc activé (lavage acide).



Cette ouverture est effectuée en présence de poudre de zinc activée dans un mélange éthanol / acide acétique chauffé à 110°C. Les rendements de formation des aldéhydes **II.49a** et **II.49b** correspondants sont identiques (92%) laissant supposer que la réactivité des deux iodopentofuranosides n'est en rien affectée par le changement de configuration des Carbones en position 2 et 3.

Paradoxalement, en 1991, d'autres travaux menés par A. Furstner^{43d)} (*Schéma II.17*) ont montré que le composé **II.50** issu du D-ribose et le composé **I.26a** issu du D-xylose, protégés de manière identique, soumis à l'action d'un complexe Zn/Ag-graphite dans le THF anhydre réagissait de façon différente.

Schéma II.17 : Influence de la configuration du Carbone 3 dans la réaction d'ouverture-réductrice d'halogéno-furanoses par action du zinc/Ag-graphite.



Ces deux composés ne diffèrent que par la configuration de leur Carbone en position 3. Cependant, selon la configuration de ce carbone, les produits obtenus ne sont pas du même type. En effet, dans le cas du composé **II.50** dérivé du D-ribose, après 3 heures de réaction à 30°C, un mélange de l'alcool primaire **II.51** (après réduction de l'aldéhyde correspondant par NaBH₄) et du produit de réduction **II.52** est obtenu avec des rendements respectifs de 48 et 20%. Dans le cas du composé **I.26a** issu du D-xylose, l'unique produit obtenu après 12 heures de réaction à 60°C est le produit de réduction de la liaison Carbone-Iode **II.53** avec un rendement de 71%. D'après ces derniers travaux, le résultat de la réaction dépend fortement de la configuration du Carbone 3.

L'étude de l'influence de la configuration des différents carbones portant les hydroxyles secondaires est assez déroutante. En effet, dans certains cas, la configuration des différents carbones semble importante, dans d'autres non. On peut donc penser que la faisabilité de la réaction ne dépend pas uniquement de la configuration de chaque carbone mais plutôt d'un ensemble de facteurs incluant le mode opératoire employé, la géométrie de la molécule, la nature des groupements protecteurs...

3. Influences des configurations α/β du carbone anomérique.

Que ce soit dans le cas d'hexopyranoses ou de pentofuranoses, la configuration α ou β du carbone anomérique ne semble pas avoir une importance capitale dans la faisabilité de la réaction de Vasella car beaucoup de travaux décrits dans la littérature sont menés sur des mélanges des deux anomères et permettent d'obtenir des rendements quantitatifs.

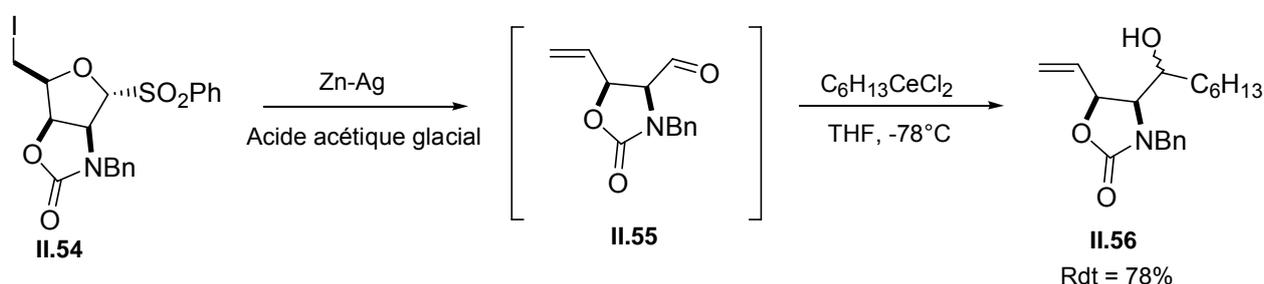
E. Importance des groupements protecteurs.

1. Au niveau anomérique.

Le groupement OR présent sur le carbone anomérique est éliminé lors de la réaction de Vasella (Schéma II.1) et pourra donc influencer la réaction. En effet, un « bon groupe partant » facilitera la formation de l'aldéhyde. Cette notion a déjà été évoquée lors de l'ouverture

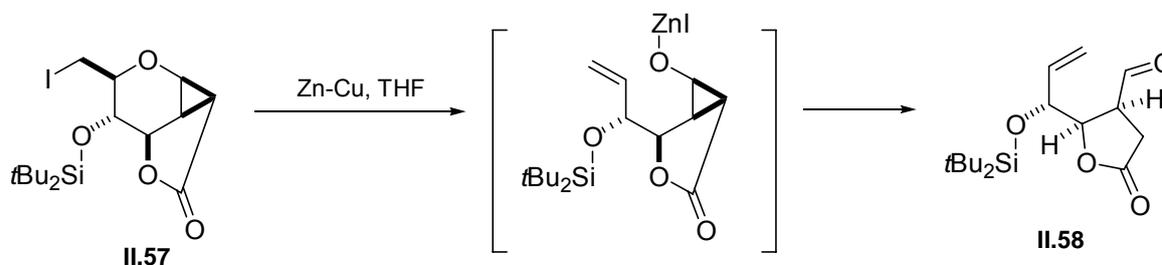
d'halogénosucres par un complexe de SmI_2 (Paragraphe **B Influence des conditions opératoires.**). Ce groupement OR étant éliminé lors de la réaction, il semble évident qu'il vaut mieux utiliser une protection ou un groupement peu onéreux. Le plus souvent, les halogéno-sucres utilisés dans les réactions de Vasella sont sous forme de méthylosides ou d'éthylosides ^{1c)} facilement éliminés lors de la réaction. De plus, les méthylosides et éthylosides possèdent l'avantage de se former facilement et à moindre coût par une simple réaction de Fischer⁶². D'autres « bons groupements partants » peuvent parfois remplacer les groupements méthoxy et éthoxy. Par exemple, l'iodophénylsulfone **II.54** dérivé du D-mannose,^{42, 63} soumis à l'action du complexe Zn/Ag-graphite permet la formation du composé **II.56** via l'aldéhyde **II.55** avec un rendement de 78% en deux étapes (*Schéma II.18*).

Schéma II.18 : ouverture réductrice de l'iodophénylsulfone II.54.



De la même manière, la présence d'un cyclopropane fragile en position 1,2 du composé iodé **II.57** permettra la formation de l'aldéhyde correspondant **II.58**.⁶⁴ (*Schéma II.19*)

Schéma II.19.



L'absence de groupement partant niveau de la position anomérique⁶⁵, (*Schéma II.20*) n'empêchera pas l'ouverture du sucre mais entraînera non pas la formation d'une fonction aldéhyde mais celle d'une fonction alcool.

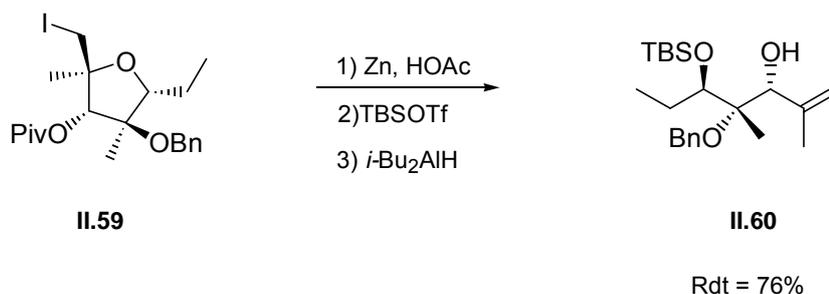
⁶² Demchenko, A. V., *Synlett*, **2003**, 9, 1225.

⁶³ Wee, A. G. H., Tang, F. *Can. J. Chem.*, **1998**, 76, 1070.

⁶⁴ Yu, M., Lynch, V., Pagenkopf, B.L. *Org. Lett.*, **2001**, 16, 2563.

⁶⁵ Peng, Z. H., Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 6018.

Schéma II.20 : Présence d'un groupement alkyl au niveau anomérique.



En résumé, les substituants du carbone anomérique ne semblent pas avoir une importance capitale dès lors qu'ils constituent de bons groupes partants.

2. Groupements protecteurs des hydroxyles secondaires.

a) Cas des hexopyranoses.

Une étude de J. Prandi, en 2000,^{1g)} s'est portée sur trois 6-déoxy-6-iodo-allopyranosides dont les groupements protecteurs des hydroxyles secondaires diffèrent. (Schéma II.21) Ces trois iodosucre ont été mis en présence de 10 équivalents de zinc activé dans l'éthanol au reflux. Les trois aldéhydes formés sont ensuite réduits en alcools primaires par action du borohydrure de sodium dans l'éthanol.

Comme résumé dans le *Tableau II.5*, les rendements finaux ainsi que les temps de réaction varient selon le substrat de départ. Ainsi, la formation du composé **II.62a** à partir du substrat complètement benzylé **II.61a** s'effectue avec un rendement de 65% obtenu après 2 heures trente de reflux. La modification des groupements protecteurs du D-allose semble permettre une augmentation du rendement (87% pour le substrat **II.61b** et 78% pour le substrat **II.61c** ainsi qu'une diminution du temps de réaction). Le mode opératoire a été légèrement modifié dans le cas des substrats **II.61b** et **II.61c** possédant un isopropylidène en position 1,2 ou 2,3. En effet, 10 équivalents de pyridine sont additionnés au cours de la réaction. L'absence de pyridine ne permet pas l'obtention d'aussi bons rendements.

Schéma II.21

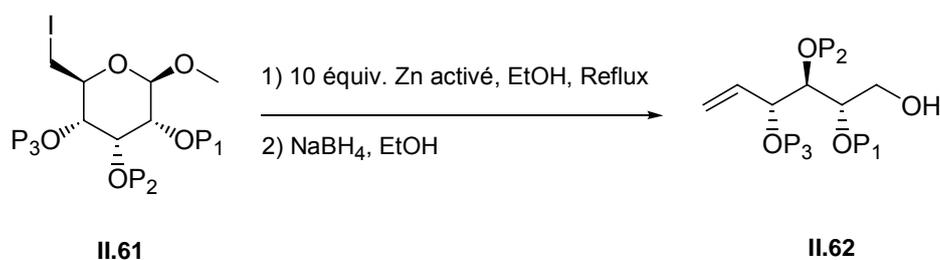


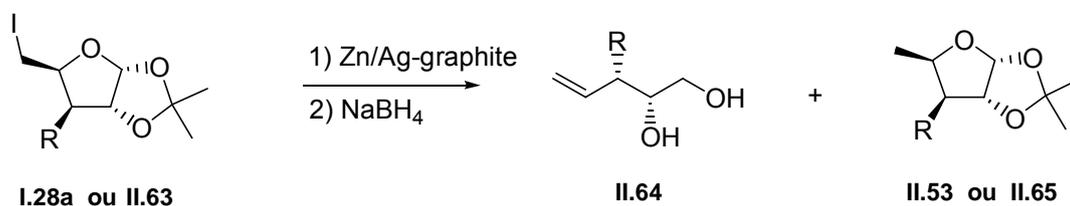
Tableau II.5 : Influence des groupements protecteurs des hydroxyles secondaires sur le temps de réaction et les rendements.

Substrats	Groupements protecteurs	Conditions opératoires	Produits	Rendements
II.61a	P ¹ = Bn P ² = Bn P ³ = Bn	2 heures 30 de reflux	II.62a	65%
II.61b	P ¹ = TBS P ² = P ³ = C(CH ₃) ₂	Ajout de 10 équivalents de pyridine, 30 minutes de reflux	II.62b	87%
II.61c	P ¹ = P ² = C(CH ₃) ₂ P ³ = TBS	Ajout de 10 équivalents de pyridine, 30 minutes de reflux	II.62c	78%

b) Cas des pentofuranoses.

Les travaux d'A. Furstner, en 1991,^{43d)} concernant des iodoxylofuranoses protégés en position 1,2 par un groupement isopropylidène et dont la nature du groupement en C-3 varie ont montré l'importance que peuvent avoir les groupements protecteurs dans la réaction de Vasella. (Schéma II.22)

Schéma II.22



Les différents substrats sont soumis à l'action du complexe Zn/Ag-graphite dans le THF. Les produits résultants sont soit le produit d'ouverture réductrice du cycle immédiatement réduit par du NaBH₄, soit le produit de réduction de la liaison Carbone-Iode.

Tableau II.6

Substrat	R	Produits d'ouverture après réduction par NaBH ₄	Produits de réduction de la liaison C-I
II.26a	OBn	-	71%
II.63a	OMe	41%	8%
II.63b	OTs	-	46%
II.63c	F	57%	-

Les résultats obtenus prouvent que selon le groupement R en position C-3, les rendements varient ainsi que le type de produit obtenu. (*Tableau II.6*) Il est intéressant de noter que quel que soit le résultat obtenu, grâce au type de complexe utilisé, il y a toujours insertion du zinc dans la liaison Carbone-Iode étant donné que l'on obtient soit le produit d'ouverture soit le produit de réduction. C'est en définitive, l'étape d'ouverture qui est influencée par le substituant en C-3. La différence de réactivité entre ces substrats est expliquée, dans ces travaux, par des effets électroniques et stériques des divers groupements R mais sans réelle justification de cette hypothèse.

A première vue, ces résultats indiquent une influence significative de la nature du groupement protecteur sur le cours de la réaction. Cependant, en 2000, Hyldtoft et Madsen^{2b), 2c), 60} ont décrit la formation de diènes à partir de trois dérivés différemment protégés du D-ribose **II.66a**, **II.66b** et **II.66c** en présence de 10 équivalents de zinc poussière, de bromure d'allyle dans un mélange THF/H₂O sous ultrasons (*Schéma II.23*). Le zinc permet, dans un premier temps, l'ouverture de l'iodo-furanoside et la formation de l'aldéhyde correspondant. Dans un second temps, il forme avec le bromure d'allyle un organozincique qui réagit avec l'aldéhyde néo-formé pour donner les diènes **II.67**. Les résultats exposés dans le *Tableau II.7* montrent que quels que soient les groupements protecteurs des hydroxyles secondaires en C-2 et C-3 (isopropylidène, triéthylsilyl ou même absence de groupement protecteur), les rendements obtenus en diènes sont supérieurs à 85%.

Schéma II.23

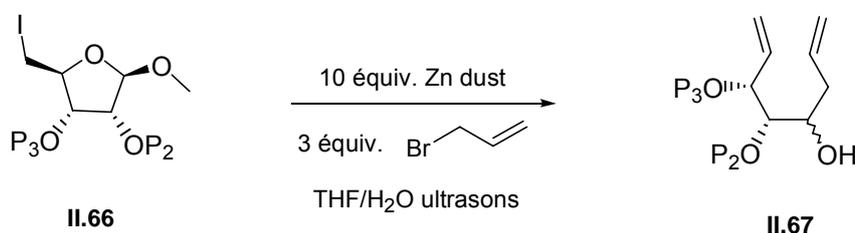


Tableau II.7

Substrats	Groupements protecteurs	Conditions opératoires	Produits	Rendements
II.66a	P ² = P ³ = C(CH ₃) ₂	THF/H ₂ O 4/1	II.67a	Quantitatif
II.66b	P ² = P ³ = H	THF/H ₂ O 4/1	II.67b	89%
II.66c	P ² = P ³ = TES	THF/H ₂ O 9/1	II.67c	85%

F. Conclusion.

Nous avons tenté, lors de ce rappel bibliographique, de mieux comprendre l'influence, sur la réaction de Vasella, de différents facteurs afin d'orienter notre recherche. Cependant, cette tâche s'est avérée ardue au vu de la multitude de publications, de la variété des conditions de réaction et de la variété structurale des substrats. Comme nous l'avons déjà évoqué, l'étude des différents facteurs est

assez déroutante par son manque de rationalisation. En effet, chaque cas semble particulier selon la méthode, le métal, le sucre ou les groupements protecteurs employés. De plus, l'emploi d'une méthode plutôt qu'une autre, la différence de réactivité des substrats, la chute ou l'augmentation des rendements voire la diversité des produits obtenus ne sont que très rarement expliqués dans les publications étudiées. Certains enseignements ont tout de même été tirés de cette étude approfondie :

- Les iodo-sucres réagissent beaucoup plus vite que les bromo ou les chloro-sucres.
- Le métal le plus utilisé reste le zinc. L'emploi d'autres métaux ne semble pas améliorer la réaction. (L'utilisation d'Indium ralentit même la réaction)
- L'emploi de solvants protiques et la présence d'eau semblent essentiels à la réaction excepté dans le cas du complexe Zn/Ag-graphite qui s'utilise dans le THF anhydre (cette méthode est donc intéressante dans le cas de substrats craignant l'eau).
- Une activation du zinc paraît nécessaire qu'elle soit préalable ou *in situ*. Il peut s'agir d'une activation par lavages acides ou d'un ajout de co-catalyseur comme la vitamine B12.
- On peut difficilement statuer sur l'importance de la configuration des différents carbones portant les hydroxyles secondaires ainsi que sur les groupements protecteurs employés pour protéger ces derniers. Il est plus question, en fait, d'influence de la géométrie globale du substrat de départ que de l'influence de chacun de ces deux facteurs.

De plus, à géométrie identique, l'emploi de certains complexes métalliques ou de zinc métallique activé ne permet pas d'obtenir les mêmes composés finaux. Il apparaît donc que plusieurs facteurs interviennent en même temps dans la faisabilité de la réaction, ce qui rend une rationalisation difficile.

Un autre problème de taille nous empêchant d'établir des règles claires concernant la réaction de Vasella est que nous n'avons pas une idée précise du mécanisme. Il semble évident qu'il se produit une insertion du zinc dans la liaison Carbone-Halogène mais comment expliquer les différences de réactivité lors, par exemple, de l'emploi de Zn/Ag-graphite, de Mg-graphite ou de zinc activé ?

II. Résultats des travaux effectués.

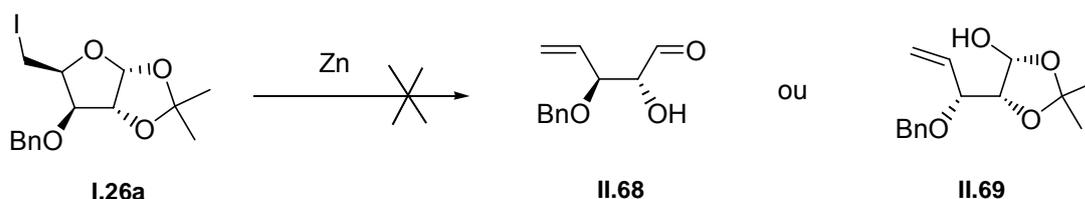
A. Applications de méthodes de la littérature.

1. Au 3-O-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a**

a) Action du Zinc

Nous avons, dans un premier temps, soumis le 3-O-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a** à l'action du zinc suivant diverses conditions opératoires. Nous espérons former l'aldéhyde **II.68** ou l'aldéhyde masqué **II.69**. (*Schéma II.24*)

Schéma II.24 : Action du zinc sur le 3-O-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a**



Les différentes conditions sont issues de la littérature et la plupart ont été décrites dans le rappel bibliographique précédent. Ces divers essais ont été tentés en faisant tour à tour varier le type de zinc (soit zinc poudre, soit zinc poussière), la présence ou non d'une activation acide préalable, la méthode d'activation acide (lavages par du HCl 3N ou 6N), le nombre d'équivalents de zinc, le solvant, et la méthode d'activation du milieu réactionnel (chauffage ou ultrasons). (Tableau II.8) Tous ces essais ont été poursuivis durant 48 heures pour les réactions à reflux et une dizaine d'heures pour les réactions sous activation par les ultrasons.

Aucune de ces expériences n'a permis l'ouverture de l'iodosucrose **I.26a**. Le substrat est, à chaque fois, récupéré intégralement.

Tableau II.8

Type de zinc / activation	Nombre d'équivalents de zinc	Conditions opératoires
Zinc en Poudre NA	60	Ethanol 95 % Reflux Agitation magnétique
Zinc en Poudre NA	60	Ether Reflux Agitation magnétique ^{2a)}
Zinc en Poudre A ^{a)}	10	Ethanol 95 % Reflux Agitation magnétique ^{58d)}
Zinc en Poudre A ^{a)}	60	Ethanol 95 % Reflux Agitation magnétique
Zinc en Poussière A ^{a)}	10	Ethanol 95 % Reflux Agitation magnétique
Zinc en Poussière A ^{b)}	10	Ethanol 95 % Reflux Agitation magnétique
Zinc en Poussière A ^{a)}	10	Ether 95 % Reflux Agitation magnétique
Zinc en Poussière A ^{a)}	10	THF/H ₂ O 4/1 40°C Ultrasons ^{2b), 2c), 51, 60}
Zinc en Poussière A ^{a)}	60	THF/H ₂ O 4/1 40°C Ultrasons
Zinc en Poussière A ^{a)}	10	THF + 1 équivalent de TMSCl 40°C Ultrasons

NA : non activé A : activé

^{a)}activation du zinc par lavages par du HCl 6N, puis lavages à l'eau, l'éthanol puis l'éther et séchage sous vide.

^{b)}activation du zinc par lavages par du HCl 3N, puis lavages à l'eau, l'éthanol puis l'éther et séchage sous vide.

b) Action d'autres métaux.

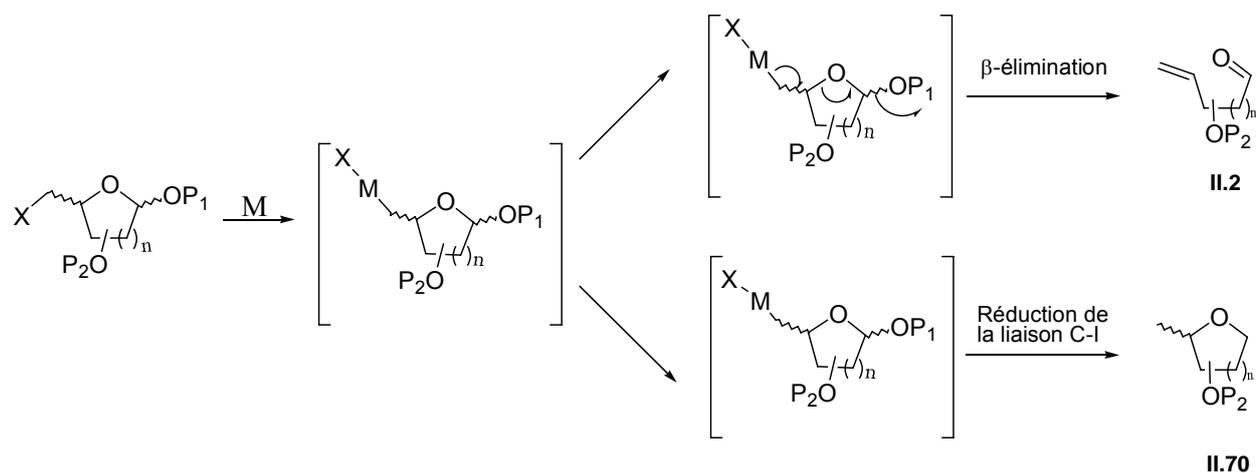
Indium : L'iodure **I.26a** est placé en présence de 10 équivalents d'indium dans du THF sous ultrasons. Après 10 heures de réaction, l'iodure est retrouvé intact.

Magnésium et Lithium : L'iodure de départ est soumis à 10 équivalents de métal dans du THF anhydre au reflux sous agitation magnétique. Dans le cas du magnésium, le produit de départ est retrouvé intact après 16 heures de réaction. Dans le cas du lithium, après 2 heures de reflux, le produit est totalement détruit.

Ces premiers essais d'ouverture du 3-*O*-benzyle-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a**, précédemment synthétisé, n'ont donc jusque là pas permis l'obtention du synthon aldéhydique visé **II.68** ni de l'alcool **II.69** correspondant à l'aldéhyde masqué, et ceci, dans diverses conditions opératoires.

Le fait que le produit de départ soit récupéré intact en fin de réaction est étonnant. En effet, généralement lorsqu'un halogénure est soumis à l'action d'un métal, ce dernier s'insère dans la liaison Carbone-Halogène formant ainsi le composé organométallique correspondant (*Schéma II.25*).

Schéma II.25 : Mécanismes supposés d'ouverture réductrice ou de réduction de la liaison Carbone-Halogène d'iodosucres soumis à l'action d'un métal.



Les deux réactions en compétition une fois le métal inséré dans la liaison Carbone-Iode d'un iodose sont une réaction de β -élimination (réaction de Vasella) ou la simple protonation du carbone 5 impliquant la formation du produit de réduction **II.70**.

Dans notre cas, aucun de ces deux produits ne se forme ce qui signifie donc que l'insertion du métal dans la liaison Carbone-Halogène ne se produit pas. La cause pouvant être mise en avant pour justifier le manque de réactivité du composé **I.26a** en présence de zinc activé est une rigidité de la molécule due à la présence de la protection isopropylidène en position 1,2 et d'un groupement benzyle en position 3.

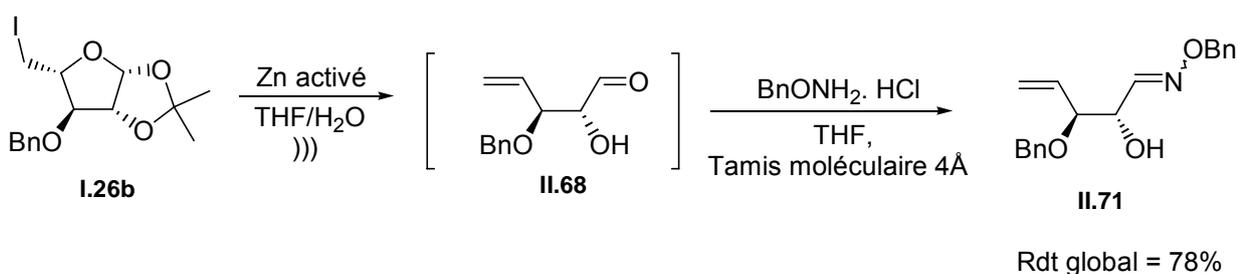
Comme nous l'avons vu lors du rappel bibliographique, ce phénomène a déjà été décrit sur ce substrat par A. Furstner, en 1991.^{43d)} Dans ces travaux, un complexe Zn/Ag-graphite est utilisé et non pas du zinc activé. Dans son cas, le produit obtenu était le produit de la simple réduction de la liaison Carbone-Iode avec un rendement de 71% (*Schéma II.22, Tableau II.6*). L'insertion du métal dans la liaison Carbone-Halogène a bien lieu ce qui ne se produit pas avec notre méthode

d'activation. Ces résultats nous poussent à penser que le mécanisme réactionnel semble différer selon le type de métal ou de complexe employé.

2. Action du zinc activé sur le 3-O-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-O-isopropylidène-β-L-arabinofuranose I.26b

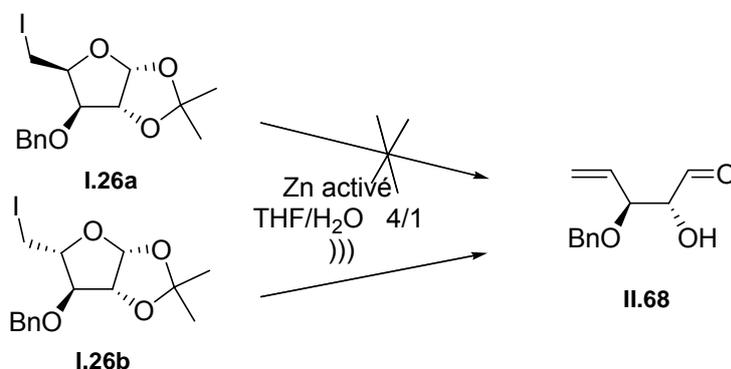
Parallèlement, l'épimère **I.26b** dérivé du L-arabinose est soumis à l'action du zinc (*Schéma II.26*) activé dans un mélange THF/H₂O 4/1, sous ultrasons (méthode de Madsen^{2b}, 2c), 60. Après 2 heures de réaction, le produit de départ a entièrement disparu permettant la formation de l'aldéhyde **II.68** attendu. Cet aldéhyde n'a pas pu être isolé. Le brut réactionnel est donc filtré puis immédiatement traité par du chlorohydrate de benzyloxyamine dans le THF anhydre en présence de tamis moléculaire 4Å pour former l'oxime **II.71** (le rapport entre les deux formes d'oxime est de 80/20). Le rendement global sur ces deux étapes est de 78%.

Schéma II.26 : Ouverture réductrice du 3-O-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-O-isopropylidène-β-L-arabinofuranose I.26b par action du zinc activé.



En résumé, l'action du zinc activé, dans un mélange THF/H₂O, sur l'iodoxyfuranoside **I.26a** ne permet pas l'obtention de l'aldéhyde **II.68** alors que cette réaction se déroule sans problème à partir de l'épimère **I.26b** dérivé du L-arabinose (*Schéma II.27*).

Schéma II.27 : Différence de réactivité des deux épimères I.26a et I.26b.



^{2b}) Hyldtoft, L., Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8444

^{2c}) Poulsen, C. S., Madsen, R. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4441.

La rigidité de la molécule due à la protection isopropylidène en position 1,2 ainsi que le groupement protecteur utilisé en C-3 ne peuvent donc plus être les seuls à être mis en cause dans le manque de réactivité du composé **I.26a** dérivé du D-xylose. La configuration du Carbone 4 a ici une importance capitale. La géométrie globale de la molécule qu'elle soit liée à la configuration de chaque carbone ou à l'influence des groupements protecteurs utilisés (effets électroniques et encombrement stérique) semble donc primordiale pour la faisabilité de cette réaction.

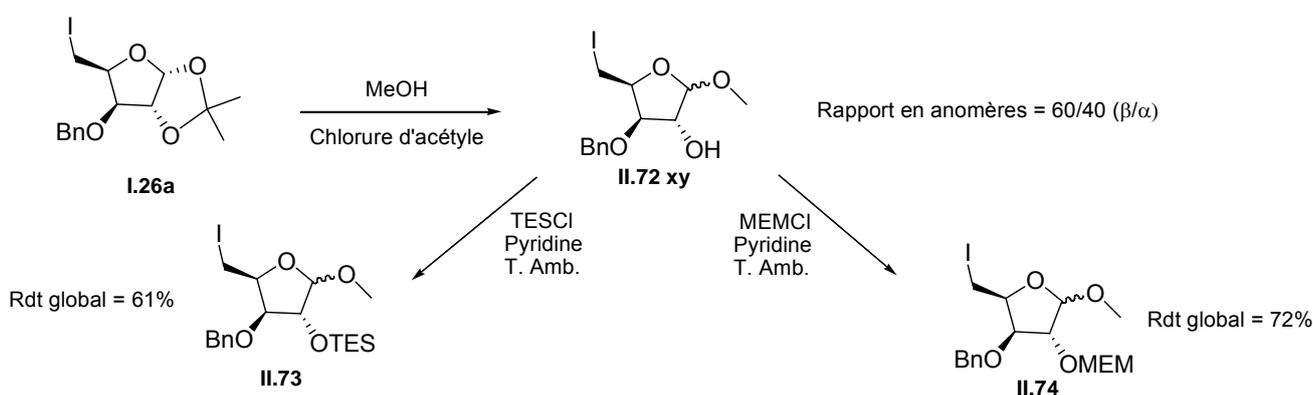
Nous avons donc modifié légèrement les groupements protecteurs du 3-*O*-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a** afin de diminuer la rigidité de cette molécule.

B. Modifications des groupements protecteurs

1. Formation de méthylosides **II.73** et **II.74**.

Dans la littérature, l'ouverture d'halogénopentofuranoses par action du zinc activé s'effectue le plus souvent sur des méthylosides. Devant les échecs rencontrés lors des tentatives d'ouverture du composé **I.26a** et compte tenu des résultats de la littérature, nous avons modifié les protections des hydroxyyles : le composé **I.26a** est transformé par catalyse acide dans le méthanol en deux anomères α/β du méthyloside **II.72xy** (*Schéma II.28*). La fonction hydroxyle libre en C-2 de ce méthyloside est ensuite protégée soit par un groupement triéthylsilyl (éther silylé) soit par un groupement méthoxyéthoxyméthyl (éther). Les rendements globaux de la formation des composés **II.73** et **II.74** à partir du substrat **I.26a** sont de 61 et 72% respectivement.

*Schéma II.28 : Formation des méthylosides **II.73** et **II.74**.*

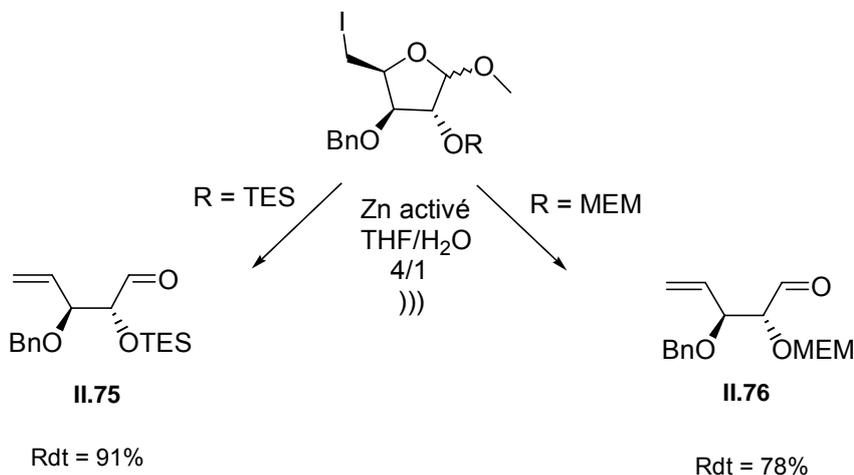


Les groupements Triéthylsilyl (TES) et Méthoxyéthoxyméthyl (MEM) ont été choisis car ils diffèrent du groupement benzyle en 3 (un des critères de choix de nos systèmes de protection voir **Chapitre I**) et peuvent donc être sélectivement éliminés. L'éther silylé pourra être déprotégé sélectivement par catalyse acide ou par l'action d'ions fluorures. Le groupement méthoxyéthoxyméthyl pourra être sélectivement déprotégé en présence de ZnBr_2 .

2. Action du Zinc activé sur les méthylosides **II.73** et **II.74**.

A partir de ces nouveaux substrats **II.73** et **II.74**, la réaction de β -élimination réductrice conduit avec d'excellents rendements 91% et 78% respectivement aux aldéhydes correspondants **II.75** et **II.76** (Schéma II.29).

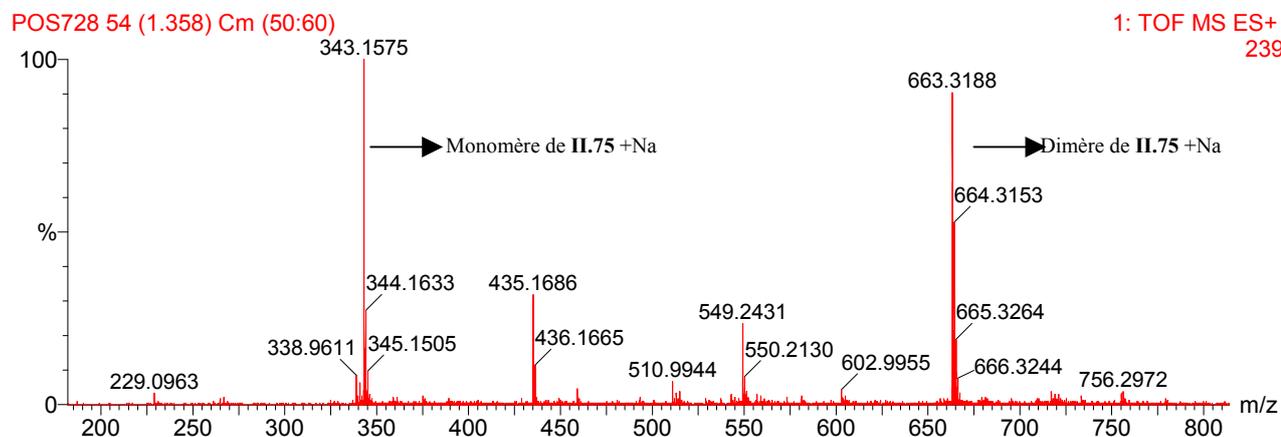
Schéma II.29 : Ouverture réductrice des méthylosides **II.73** et **II.74**.



La méthode utilisée est encore une fois celle décrite par Madsen utilisant le zinc activé par lavages acides dans un mélange THF/H₂O sous ultrasons. Le zinc est activé immédiatement avant la réaction d'ouverture car Vasella a montré dans ses travaux que l'utilisation d'un zinc anciennement traité impliquait une diminution du rendement en aldéhyde.^{1 a)}

Les produits ont été purifiés par chromatographie sur gel de silice, caractérisés, mais la stabilité du composé **II.75** reste faible. Il faudra donc l'utiliser très rapidement ou mieux encore, le piéger *in situ*. La réaction de formation de l'aldéhyde **II.75** a été suivie par spectrométrie de masse. Après 1 heure 45 de réaction, le spectre obtenu a cette allure :

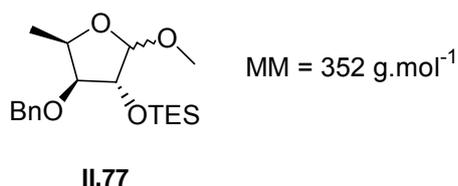
Spectre II.1 : Suivi par spectrométrie de masse de l'ouverture du méthyloside **II.73**.



^{1 a)} Bernet, B., Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.*, **1979**, 62, 1990.

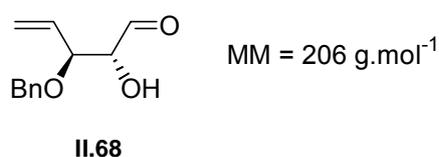
Le produit de départ **II.73** a pour masse molaire 478 g.mol^{-1} . D'après la méthode utilisée, cette masse molaire peut être retrouvée sur le spectre sous forme de pics à $m/z = 478 + \text{Na}$ (23) soit 501, $m/z = 478 + (\text{H})$ soit 479, $m/z = 478 + (\text{K})$ soit 517. Aucun de ces trois pics n'est visible sur ce spectre. La totalité du produit de départ a donc disparu. De plus aucun pic ne correspond au produit de simple réduction de la liaison Carbone-Iode **II.77** (*Schéma 30*). La réaction semble donc totale et sélective.

Schéma II.30 : Produit de réduction de la liaison Carbone-Iode du méthyloside II.73.



Le pic à $m/z = 343$ correspond à la masse molaire de l'aldéhyde **II.75** formé (320 g.mol^{-1}) + Na. Le pic à $m/z = 663$ correspond lui à un dimère de l'aldéhyde **II.75** + Na. On remarque trois autres pics. L'un à $m/z = 229$ correspond au monomère de l'aldéhyde dont l'hydroxyle en C-2 est désilylé **II.68** + Na. (*Schéma II.31*)

Schéma II.31 : Produit de désilylation de l'aldéhyde II.75.



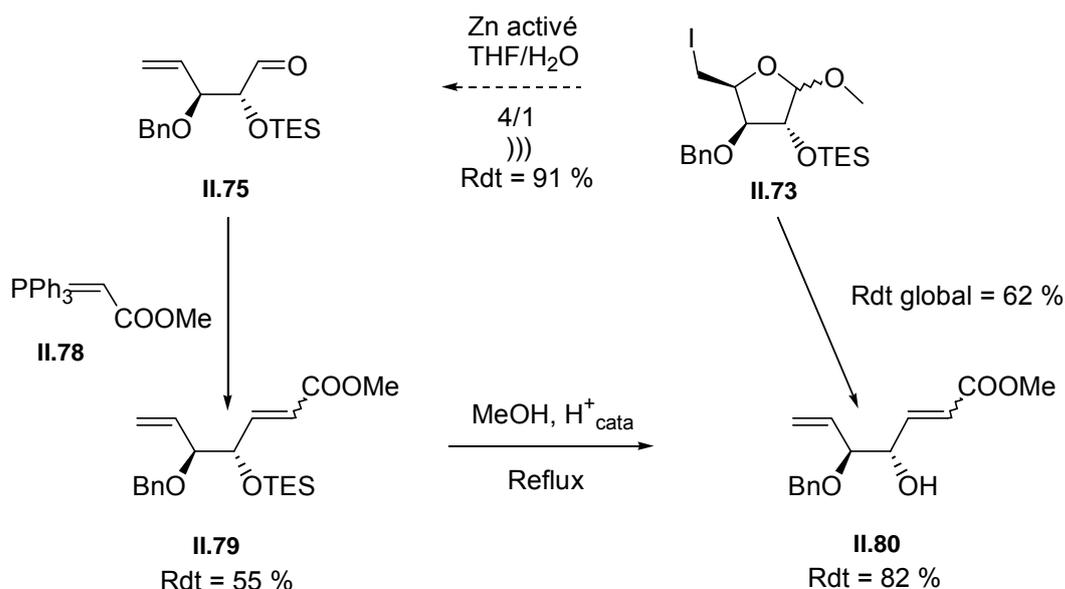
Un autre pic à $m/z = 435$ équivaut au dimère de l'aldéhyde **II.68** + Na. Le dernier pic à $m/z = 549$ correspond à un dimère de l'aldéhyde **II.75** et de l'aldéhyde **II.68** + Na. La présence sur ce spectre de dimère et des produits de désilylation est en fait due à la méthode d'analyse. Elle ne représente en rien ce qui se produit réellement lors de l'expérience.

Ce spectre, ainsi que le rendement de 91% obtenu lors de la formation de l'aldéhyde **II.75**, nous permet de voir que les deux anomères α et β du méthyloside **II.73** réagissent. Une étude en Chromatographie en Phase Gazeuse de la disparition des deux anomères du méthyloside **II.73** lors de la réaction d'ouverture nous a appris que le rapport d'aires entre les deux anomères reste constant et d'environ 1,54 (Rapport de 60/40) tout au long de la réaction. La configuration du carbone anomérique n'influence donc pas la réaction d'ouverture réductrice par action du zinc activé.

3. Formation d'un diène et d'une oxime à partir de l'aldéhyde **II.75**.

Comme expliqué en introduction de ce mémoire, la troisième étape de ce projet était la formation d'une double liaison Carbone-Carbone ou Carbone-Azote à partir de l'aldéhyde formé.

Schéma II.32 : Synthèse du diène **II.80**.

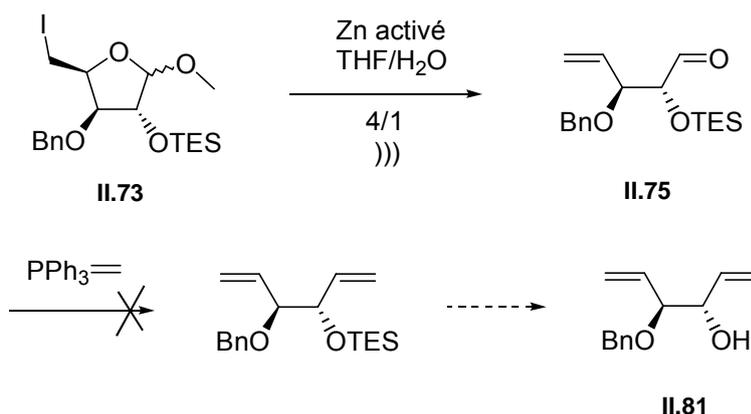


Dans un premier temps, une réaction de Wittig sur l'aldéhyde **II.75**, a permis la formation du diène conjugué **II.79** obtenu après purification avec un rendement de 55 %. (*Schéma II.32*) Puis, l'hydroxyle en C-2 est désilylé pour former l'alcool **II.80** avec un rendement de 82 %. Le rendement total des trois étapes de synthèse du diène **II.80** à partir du méthyloside **II.73** est donc de 41 %.

Par la suite, cette synthèse a été effectuée sans purification intermédiaire directement à partir du méthyloside **II.73** avec un rendement global de 62%. Cette large augmentation de rendement est due au fait que lors de la purification du diène **II.79**, une partie du produit est désilylé et donc éliminé impliquant une chute de rendement en produit attendu. L'élimination de la purification intermédiaire permet donc d'éviter de « perdre » une partie du produit **II.79**. Le diène **II.80** a donc été formé en cinq étapes à partir de l'iodure **I.26a** avec un rendement global de 38 %.

Nous avons également tenté de former le diène **II.81** à partir de l'aldéhyde **II.75** en présence de l'ylure **II.82**, mais sans succès même après 48 heures de réaction. (*Schéma II.33*) Le diène n'est pas formé mais après purification, seule une partie de l'aldéhyde **II.75** est retrouvée. On suppose que l'aldéhyde **II.75** est en partie désilylé au cours de la réaction en aldéhyde **II.68** non isolable.

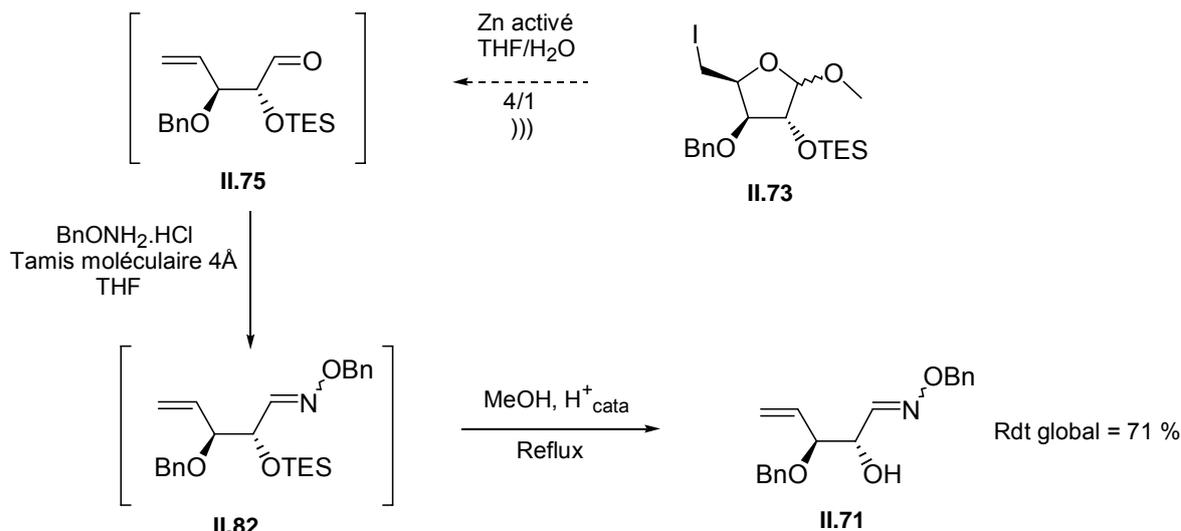
Schéma II.33 : Tentative de synthèse du diène **II.81**.



L'oxime **II.71** a également pu être formée sans aucune purification intermédiaire avec un rendement global de 71% (*Schéma II.34*). Après ouverture réductrice du méthyloside **II.73**, le brut réactionnel est filtré puis les solvants sont évaporés. Le brut réactionnel est mis en présence de benzyloxyamine hydrochlorée pour former l'oxime **II.82** qui est ensuite désilylée en oxime **II.71**.

L'oxime **II.71** a donc été formé en cinq étapes à partir de l'iodure **I.26a** avec un rendement global de 44 %.

Schéma II.34 : Synthèse de l'oxime II.71 à partir du méthyloside II.73.



4. Action du zinc activé sur le méthyloside II.72.

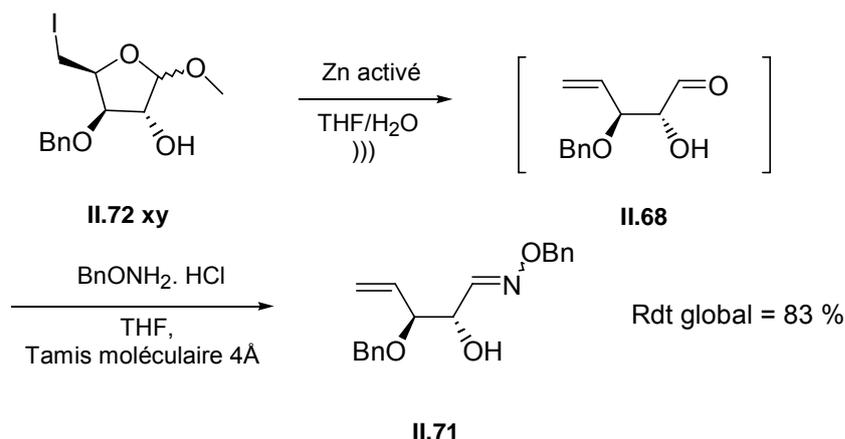
Les conditions de réaction semblaient compatibles avec la présence d'hydroxyles non protégés comme on l'a déjà vu dans les travaux de R. Madsen ^{2b), 2c), 60} (*Schéma II.23* ; *Tableau II.7*). Le méthyloside **II.72xy** est donc soumis à l'action du zinc activé dans les mêmes conditions que les composés complètement protégés (*Schéma II.35*).

L'ouverture se produit sans aucun problème. L'aldéhyde **II.68** n'est pas isolé comme dans le cas du composé **I.26b** dérivé du L-arabinose. Le brut réactionnel est immédiatement mis après simple filtration du zinc, en présence de benzyloxyamine pour former l'oxime **II.71** avec un rendement global de 83 % (le rapport entre les deux formes d'oxime est de 80/20).

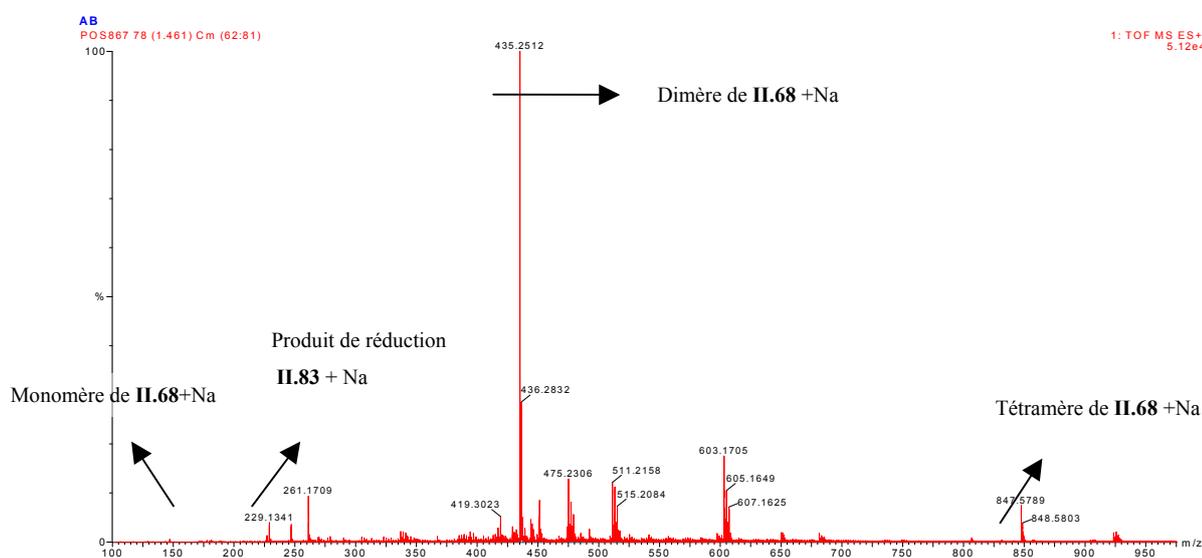
^{2b)} Hyldtoft, L., Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8444

^{2c)} Poulsen, C. S., Madsen, R. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4441.

Schéma II.35 : Synthèse de l'oxime **II.71** à partir du méthyloside **II.72xy**.

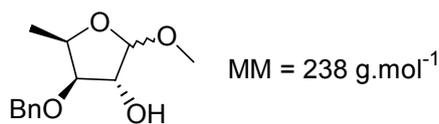


Spectre II.2 : Suivi par spectrométrie de masse de l'ouverture réductrice du méthyloside **II.72xy**.



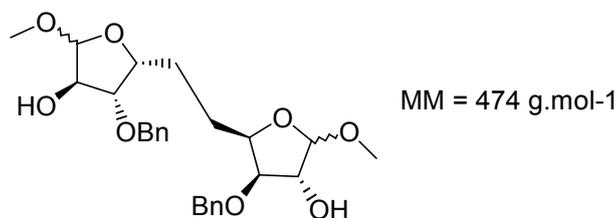
Ce spectre nous permet de constater la complète disparition du produit de départ après 1 heure 45 de réaction. En effet, le produit de départ **II.72xy** a une masse molaire de 364 g.mol^{-1} . On devrait donc observer pour ce substrat trois pics possibles : un à $m/z = 365$ correspondant à $364 + (\text{H})$, un à $m/z = 387$ correspondant à $364 + (\text{Na})$ et un à $m/z = 403$ correspondant à $364 + (\text{K})$. Aucun de ces trois pics n'est présent sur le spectre ce qui signifie que la totalité du produit de départ a été consommé. L'aldéhyde **II.68** est visible sous forme de monomère + (Na) à $m/z = 229$, de dimère + (Na) à $m/z = 435$ et de tétramère + (Na) à $m/z = 847$. Un pic à $m/z = 261$ pourrait correspondre au produit **II.83** + (Na) issu de la simple réduction de la liaison C-I (*Schéma II.36*). Mais ce produit est très minoritaire par rapport aux pics correspondants à l'aldéhyde **II.68** attendu. On ne retrouve pas non plus de produit de couplage de Würst **II.84** (*Schéma II.37*).

Schéma II.36 : Produit de réduction de la liaison Carbone-Iode du méthyloside **II.72xy**.



II.83

Schéma II.37 : Produit de couplage de deux molécules de méthyloside **II.72xy**.



II.84

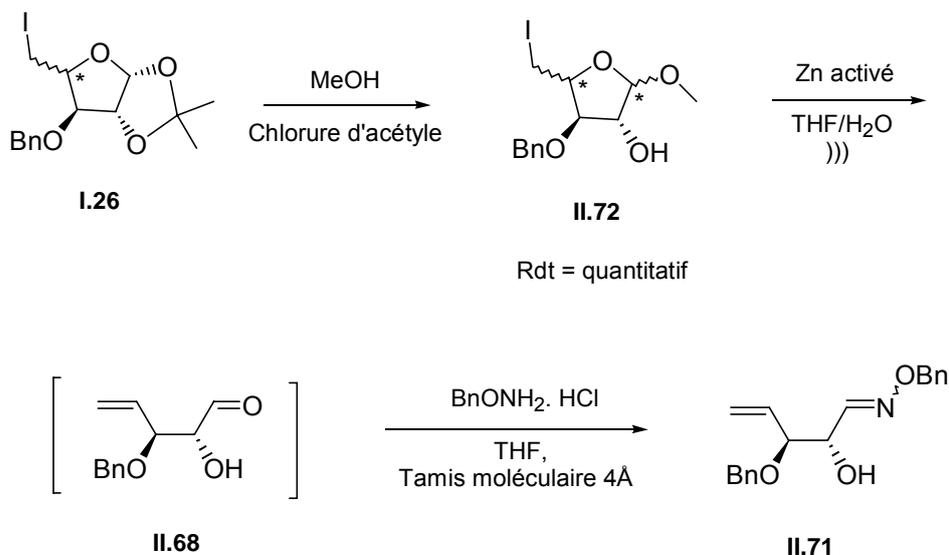
Des essais ont été menés avec 5 puis 2 équivalents de zinc avec des résultats identiques. Cependant, les temps réactionnels s'allongent lorsque l'on diminue le nombre d'équivalents. (5 heures en présence de 5 équivalents et 7 heures en présence de 2 équivalents)

5. Formation des méthylosides à partir d'un mélange **I.26a/I.26b** et réaction avec le zinc.

La seconde étape de notre projet était de déterminer une voie d'accès au synthon aldéhydique **II.68** ou à un de ses dérivés (ici, l'oxime **II.71**) qui puisse être commune aux deux sucres. La réaction de Vasella n'ayant pas permis l'ouverture du 3-*O*-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a**, le passage par les méthylosides correspondants était obligatoire.

Aucun test de formation des méthylosides correspondants n'ayant été effectué sur le 3-*O*-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- β -L-arabinofuranose **I.26b**, nous avons voulu tenter la séquence réactionnelle décrite (*Schéma II.38*) sur un mélange des épimères **I.26a/I.26b** afin de vérifier à la fois la faisabilité de cette séquence sur le composé **I.26b** mais également sur un mélange des deux épimères.

Schéma II.38 : Synthèse de l'oxime II.71 à partir d'un mélange de deux épimères I.26a et I.26b.

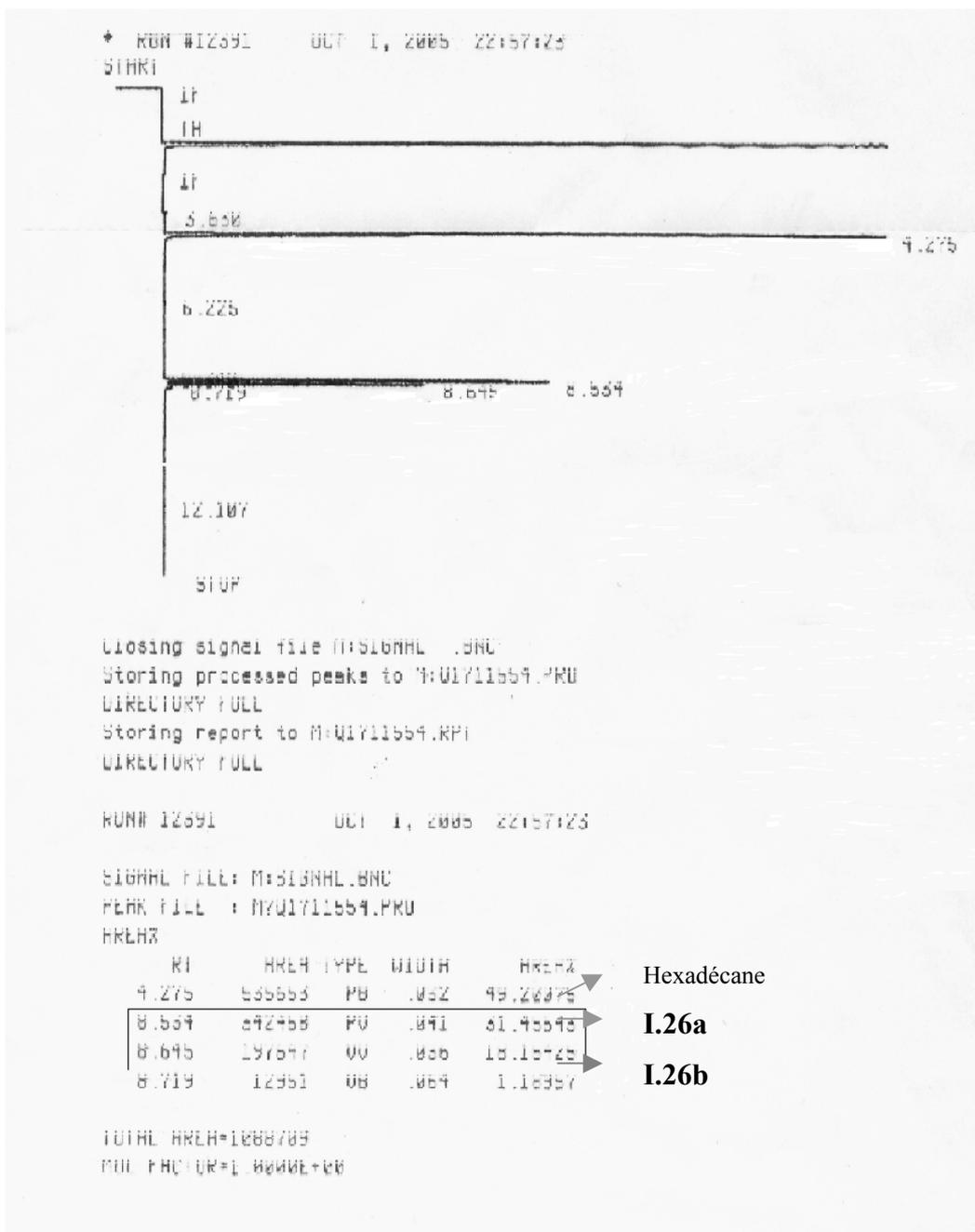


a) Formation des méthylosides II.72xy (dérivés du D-xylose) et II.72ara (dérivés du L-arabinose).

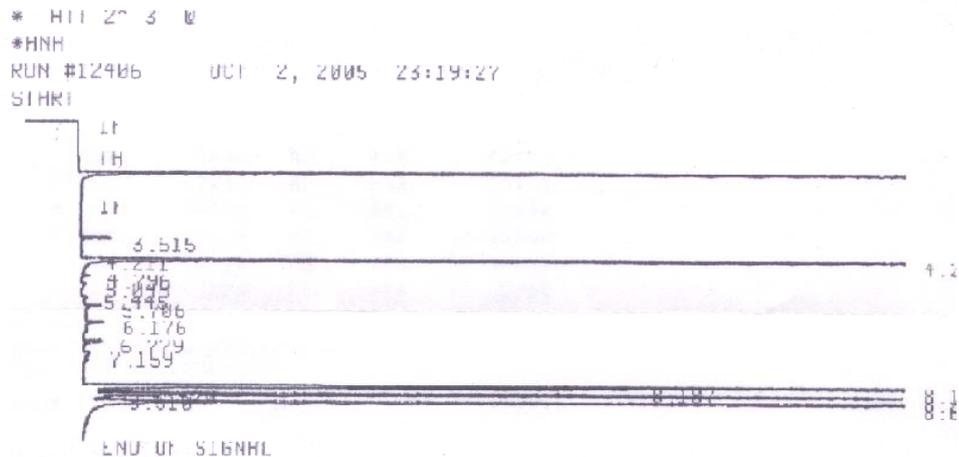
La première étape de la séquence réactionnelle consistait en la formation, à partir d'un mélange de rapport 63/37 des deux épimères **I.26a/I.26b**, des quatre méthylosides correspondants.

L'avancement de cette réaction a été suivi en chromatographie en phase vapeur en présence d'un étalon interne : l'hexadécane et en CCM car les produits de départ et finaux sont assez proches en CPV. (*Chromatogramme II.1*) Après 4 heures 20 minutes de réaction, la totalité des épimères **I.26a** et **I.26b** a disparu (CPV et CCM). Le rendement de cette étape calculé par GC est de 99 %. (en considérant que la réponse des méthylosides issus du L-arabinose est identique à celle des dérivés du D-xylose)

Chromatogramme II.1 : mélange de deux épimères **I.26a** et **I.26b** et de l'hexadécane (étalon interne).



Chromatogramme II.2 : mélange des quatre méthylosides II.72xy (dérivés du D-xylose) et II.72ara (dérivés du L-arabinose) et de l'hexadécane (étalon interne).



Error storing signal to M:\SIGNHL\BNH
 DIRECTORY FULL
 Storing processed peaks to M:\SIGNHL\PRH
 Storing report to M:\SIGNHL\KPH
 DIRECTORY FULL

RUN# 12406 OCT 2, 2005 23:19:27

PEAK FILE : M:\SIGNHL\PRH
 HRLHX

RT	HRLX	TYPE	WIDTH	HRLHX	
3.615	4118	UB	.028	.35663	
4.270	536878	PB	.028	46.49558	→ Hexadécane
5.706	3122	PV	.037	.27038	
6.176	3432	UP	.039	.29722	
6.779	2889	BV	.033	.24327	→ Forme α de II.72xy
7.159	3062	UV	.038	.26518	
8.187	155865	BV	.039	13.49898	→ Forme minoritaire de II.72ara
8.187	83419	UV	.033	7.22439	
8.320	5019	UP	.029	.43466	
8.599	146321	PB	.037	12.67193	→ Forme majoritaire de II.72ara
8.655	210691	PV	.042	18.24228	→ Forme β de II.72xy

TOTAL HRLX=1154686
 MUL FACTOR=1.0000E+00

La programmation en température nous a permis de séparer les quatre pics correspondants aux quatre méthylosides. Nous avons pu déterminer, grâce à une référence ne contenant que les deux méthylosides issus du D-xylose, de quel épimère était issu chaque pic. Une fois chaque pic attribué, il a été possible de calculer un rapport entre les deux anomères II.72ara de 64/36 (rapport du même ordre qu'en série D-xylose : 60 / 40)

b) Action du zinc sur le mélange des quatre méthylosides II.72xy et II.72ara.

Les méthylosides obtenus sont ensuite soumis à l'action de 10 équivalents de zinc poussière activé dans un mélange THF/H₂O sous ultrasons. L'analyse CPV ne nous permet pas de visualiser la

formation de l'aldéhyde, cependant, il a été possible de suivre la disparition de chaque méthyloside.

(Schéma II.39 ; Tableau II.9):

Schéma II.39 : Courbes de disparition des méthylosides II.72xy et II.72ara.

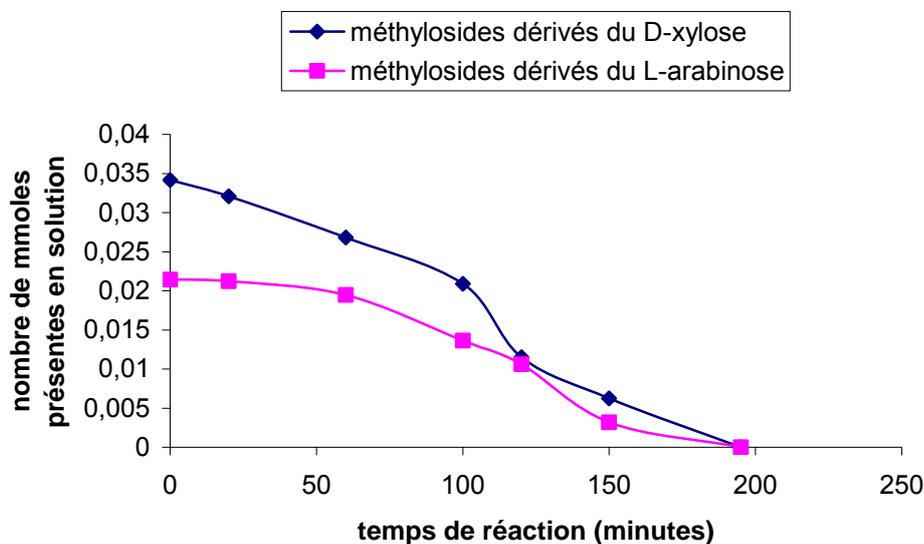


Tableau II.9 : Taux de conversion de substrats lors de la réaction d'ouverture réductrice par action du zinc activé.

Temps de réaction (minutes)	TC Global	TC des méthylosides II.72xy issus de I.26a (D-xylose)	TC des méthylosides II.72ara issus de I.26b (L-arabinose)
20	4 %	6 %	1 %
60	16 %	22 %	9 %
100	38 %	39 %	36 %
120	59 %	66 %	50%
150	84%	82%	85%
195	100%	100%	100%

Après 3 heures 15, le taux de conversion des méthylosides est total. La réaction sur le mélange semble donc plus lente que dans le cas des méthylosides II.72xy seuls (1 heure 45). On remarque, d'après l'allure des deux courbes que les deux anomères II.72xy réagissent plus rapidement dans un premier temps que les anomères II.72ara. Cette remarque est confirmée par l'encadré du Tableau II.9.

Il est intéressant de noter qu'une fois encore, le rapport en anomères des composés II.72xy et II.72ara reste constant tout au long de la réaction (respectivement 56/44 et 64/36). Ceci confirme

que la configuration du carbone anomérique dans le cas de l'ouverture réductrice des méthylosides **II.72xy** et **II.72ara** n'a pas une importance capitale.

c) Formation de l'oxime II.71.

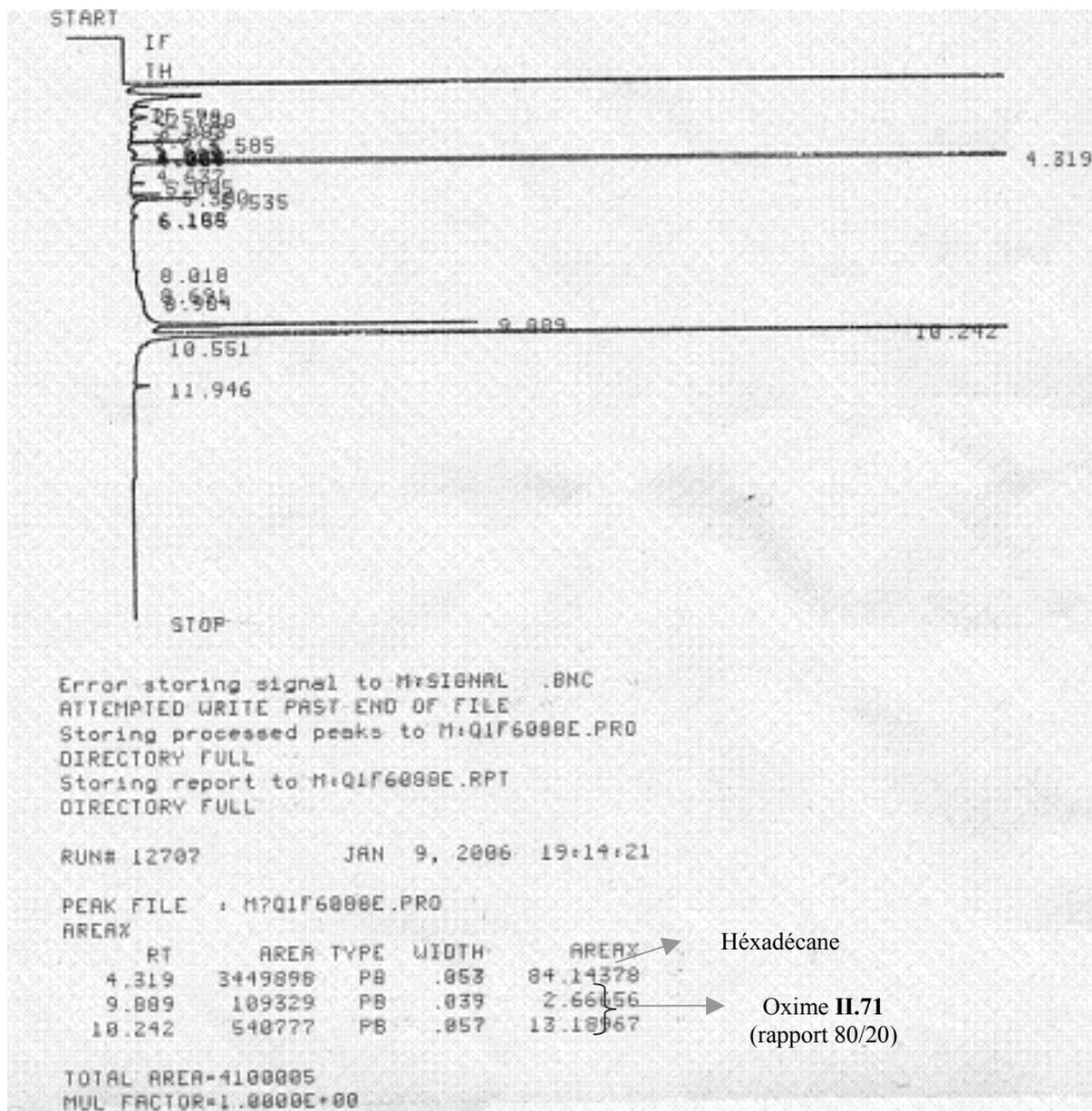
Le brut réactionnel est filtré afin d'éliminer les sels de zinc, reconcentré et soumis à l'action du chlorhydrate de benzyloxyamine dans le THF en présence de Tamis moléculaire 4 Å. La formation de l'oxime **II.71** est suivie par CPV.

Le suivi par CPV et l'étalon interne nous ont permis de calculer un rendement global en formation d'oxime **II.71** de 85 % à partir du mélange d'iodosucres **I.26** (*Chromatogramme II.3*).

Ces travaux ont donc montré la faisabilité de cette séquence réactionnelle sur le mélange des deux épimères **II.26a** et **b**. Une méthode d'accès à un unique synthon aldéhydique ou à un de ses dérivés sous forme des oximes **II.71** a pu être déterminée à partir, à la fois du D-xylose et du L-arabinose. Le suivi par CPV de cette séquence nous montre bien qu'à partir d'un mélange des deux épimères, quatre méthylosides sont formés puis disparaissent sous l'action du zinc pour former un unique aldéhyde isolé sous forme des oximes **II.71** (le rapport des deux formes d'oximes est encore une fois de 80/20).

Bien que facile à mettre en œuvre et permettant un rendement global de 85 %, cette synthèse ne peut s'appliquer à d'autres types de composés bis-insaturés car une réaction de Wittig efficace n'est pas possible sur l'aldéhyde **II.68** formé possédant une fonction alcool libre en C-2. Il est donc nécessaire de protéger préalablement l'hydroxyle libre des méthylosides **II.72** pour accéder à des synthons diéniques par cette méthode.

Chromatogramme II.3 : Formation de l'oxime II.71 .



C. Etude de la réaction

Le manque de réactivité de l'iodosucrose **I.26a** reste pour l'instant inexplicé. Afin d'expliquer ce phénomène, nous avons déterminé, dans un premier temps, les conditions opératoires indispensables à la réaction puis, nous avons tenté d'utiliser ces résultats afin de mettre en évidence une hypothèse du mécanisme de la réaction de Vasella par modélisation moléculaire.

1. Rôle de l'activation du zinc par lavages acides.

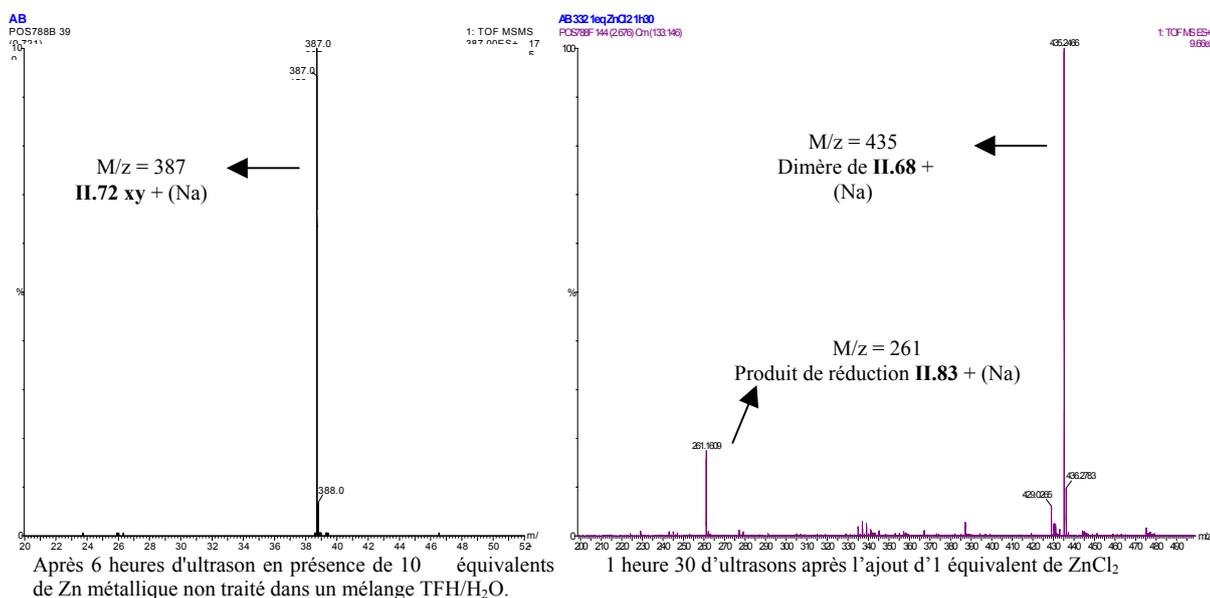
Le zinc utilisé est généralement activé. Le plus souvent, la méthode d'activation utilisée fait appel à des lavages par l'acide chlorhydrique. Dans un premier temps, nous avons souhaité vérifier si ce « décapage » acide était nécessaire. L'iodure **II.72** non protégé en position 2 est mis en présence de 10 équivalents de zinc métallique en poussière n'ayant subi aucun traitement préalable. Après plus

de 11 heures d'ultrasons, le produit de départ est retrouvé intact. Le lavage acide préalable du zinc métallique en poussière est donc nécessaire.

2. Importance des ions Zn^{2+} dans la réaction de Vasella

Le « décapage » acide étant générateur de sels de zinc (II), il nous a paru important d'évaluer leur rôle éventuel sur le cours de cette réaction. Pour vérifier ce fait, nous avons effectué la même réaction que précédemment avec 10 équivalents de zinc métallique en poussière non lavé au préalable sur notre substrat **II.72 xy** dans un mélange THF/H₂O sous ultrasons. (*Spectre II.3*)

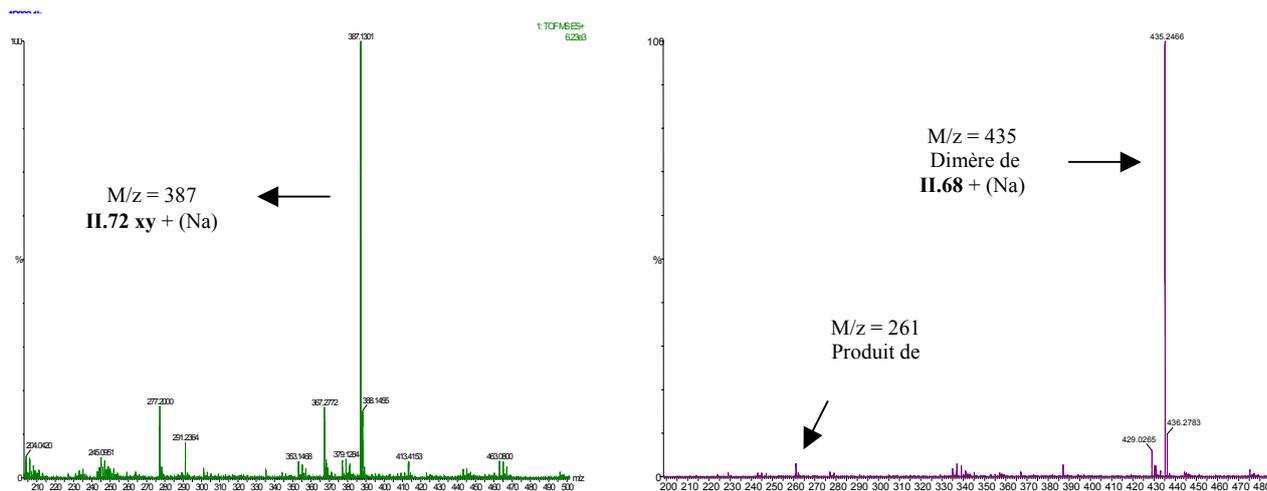
Spectre II.3 : Suivi par spectrométrie de masse de l'ouverture réductrice du méthylsilde II.72xy par du Zn non activé en présence ou non de Zn^{2+} .



Après 6 heures de réaction sous ultrasons dans un mélange THF/H₂O en présence de 10 équivalents de zinc métallique en poussière non activé, seul le produit de départ est présent. Après ce délai, un équivalent de ZnCl₂ anhydre est additionné. Au bout d'une heure trente de réaction, la totalité du substrat de départ a disparu et on voit apparaître un pic à $m/z = 435$ correspondant au dimère de l'aldéhyde attendu **II.68** + (Na). Un autre pic très minoritaire apparaît à $m/z = 261$ correspondant au produit de réduction de la liaison Carbone-Iode **II.83**. Cette expérience nous prouve bien l'importance de la présence des ions Zn^{2+} pour la faisabilité de la réaction.

Même s'il semble évident que le zinc réducteur est indispensable à la réaction, nous avons tenté l'expérience inverse. Nous avons donc mis notre substrat **II.72 xy** en présence de 10 équivalents de ZnCl₂ dans un mélange THF/H₂O sous ultrasons. (*Spectre II.4*)

Spectre II.4

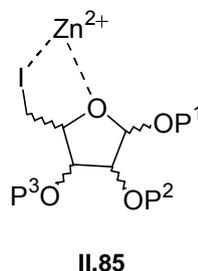


Après 6 heures d'ultrasons en présence de 10 équivalents de $ZnCl_2$ dans un mélange TFH/ H_2O . 1 heure 30 d'ultrasons après l'ajout de 2 équivalents de Zn non traité₂

Après 6 heures de réaction avec le $ZnCl_2$, le produit de départ est intact. Il n'y a aucune trace de l'aldéhyde attendu ni du produit de réduction de la liaison Carbone-Iode. A cet instant, 2 équivalents de Zn^0 sont additionnés au milieu réactionnel. Après 1 heure 30 d'ultrasons, la totalité du produit de départ a disparu et le pic majoritaire du spectre est le dimère de l'aldéhyde **II.68** + (Na). Un peu de produit de réduction **II.83** est également légèrement visible. Ces deux expériences prouvent bien que la présence simultanée des deux formes de zinc Zn^0 et Zn^{2+} est indispensable à la réaction de Vasella sur des iodo-pentofuranosides. L'hypothèse que nous proposons est une chélation du sucre iodé par des ions Zn^{2+} , chélation nécessaire à l'insertion du Zn^0 dans la liaison Carbone-Iode.

Une possible chélation du zinc entre l'halogène et l'oxygène du cycle d'un halogénosucré avait déjà été évoquée par A. Furstner^{43d)} (Schéma II.40).

Schéma II.40 :



Les résultats obtenus dans les diverses expériences menées jusqu'à présent nous poussent à penser que cette chélation s'effectue avant l'insertion du Zn^0 dans la liaison Carbone-Iode. Sans cette chélation, l'insertion ne s'effectue pas.

3. Rôle de l'eau

Nous avons par la suite voulu montrer l'importance de l'eau dans cette réaction. R. Madsen^{2b), 2c), 60} évoque l'importance d'un milieu aqueux pour effectuer cette réaction sans toutefois en justifier la raison. Madsen montre que la présence d'eau dans le milieu réactionnel augmente la vitesse de réaction et que plus la proportion d'eau est importante et plus la réaction se fait rapidement. Afin de vérifier l'importance de l'eau dans la réaction, nous avons mis au point l'expérience suivante : dans un premier temps, le substrat **II.72 xy** est mis en présence de 10 équivalents de Zn^0 durant 6 heures, puis 1 équivalent de $ZnCl_2$ est additionné. Le mélange est maintenu sous ultrasons durant 6 heures et enfin de l'eau est additionnée au milieu réactionnel (la proportion d'eau additionnée correspond au $\frac{1}{4}$ du volume de THF initial). Le produit de départ reste intact en présence de 10 équivalents de Zn^0 et après ajout d'un équivalent de $ZnCl_2$. Seul l'ajout d'eau permet la formation de l'aldéhyde attendu.

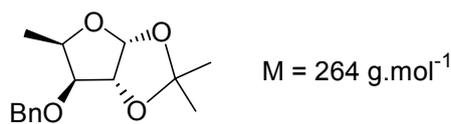
Les travaux de R. Madsen lui ont permis de conclure que l'eau diminuait le temps de réaction. Dans notre cas après 6 heures de réaction dans le THF en présence des deux formes de zinc (Zn^0 et Zn^{2+}) rien ne se produit. La réaction maintenue durant plusieurs dizaines d'heures devrait peut-être nous permettre de voir apparaître l'aldéhyde souhaité. L'hypothèse émise pour expliquer cette faible réactivité dans le THF seul est que l'eau présente permet une solubilisation des ions Zn^{2+} et donc un contact avec le substrat beaucoup plus facile.

4. Vérification de l'hypothèse dans le cas du 3-O-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a**

Jusqu'à présent, le fait que le dérivé **I.26a** dérivé du D-xylose ne s'ouvre pas en présence de zinc activé était justifié par un problème de géométrie de la molécule. A ce stade de nos hypothèses, nous pouvons supposer que la géométrie de la molécule empêche la chélation des ions Zn^{2+} et donc l'insertion de l'atome de Zn métallique dans la liaison Carbone-Iode.

Nous avons voulu vérifier que l'emploi d'un excès de Zn^{2+} dans notre réaction ne pourrait pas nous permettre de « forcer » cette chélation et donc permettre l'ouverture réductrice du substrat **I.26a**. Après 6 heures d'ultrasons en présence de 10 équivalents de Zn métallique, nous avons additionné 1 équivalent de $ZnCl_2$ toute les heures. Après 10 équivalents et 10 heures d'ultrasons, le suivi par spectroscopie de masse indique que seul le substrat est présent en solution. Il n'y a aucune trace de l'aldéhyde **II.68** ni même du produit de réduction **II.53**. La géométrie de la molécule semble avoir une importance trop grande dans la faisabilité de la réaction pour que nous puissions contourner ce problème si simplement.

Schéma II.41 :



II.53

5. Emploi d'autres métaux.

Nous avons tenté d'initier la réaction en présence d'acide de Lewis (ZnCl₂) par un autre métal réducteur. La même expérience a été effectuée en remplaçant le zinc réducteur par du magnésium métallique (en tournures).

Après 6 heures d'ultrasons en présence de 10 équivalents de magnésium métallique dans un mélange THF/H₂O, le produit de départ est toujours intact. Aucun pic correspondant au produit de réduction, à l'aldéhyde ou à un produit de couplage n'est présent. L'ajout d'un équivalent de ZnCl₂, après 6 heures d'ultrasons, ne permet la formation que d'un peu d'aldéhyde (pic à m/z = 435 correspondant au dimère de l'aldéhyde **II.68**). L'ajout de 4 autres équivalents de ZnCl₂, après 5 heures 30 d'ultrasons, permet d'augmenter la proportion d'aldéhyde (visible sous forme de monomère et de dimère). Du produit de réduction est visible à m/z = 261. Cependant, la réaction n'est pas totale. Le pic à m/z = 387 correspondant au substrat de départ **II.72 xy** est encore présent en proportion considérable. Il semble évident que la réaction est beaucoup plus lente et nécessite un nombre d'équivalents d'acide de Lewis plus grand en présence de magnésium qu'en présence de zinc. Cependant, cette expérience confirme l'importance de la présence de cet acide de Lewis dans la faisabilité de la réaction.

La même expérience est réalisée avec MgCl₂ comme acide de Lewis. Le solvant employé est toujours un mélange THF/H₂O 4/1 et le milieu réactionnel est activé par des ultrasons. Dans ces conditions, le méthyloside **II.72** reste complètement inerte même après addition de 5 équivalents de MgCl₂ et 5 heures trente d'ultrasons.

6. Approche théorique du mécanisme de la réaction de Vasella. (voir Annexes p 187 pour de plus amples explications)

Les résultats expérimentaux mettent en évidence une différence de réactivité flagrante concernant la réaction de Vasella avec le zinc entre des composés pourtant très proches en géométrie, certains conduisant aux produits de réaction, d'autres présentant une absence totale de réactivité. Ces observations nous ont amené à envisager un travail, en collaboration avec le Dr. E. Hénon, un travail de modélisation du processus d'insertion du zinc dans la liaison carbone-iodo en essayant de trouver un mécanisme rendant compte des particularités suivantes:

- Le composé **I.26a** ne réagit pas contrairement à son épimère **I.26b**, révélant l'influence d'un facteur géométrique attribuable à première vue à la stéréochimie du carbone C4.
- Cependant, le passage à la forme méthyloside **II.72xy** du dérivé du D-xylose **I.26a** rend la réaction possible, suggérant l'existence d'un second facteur géométrique lié à la contrainte de cycle dans l'isopropylidène **I.26a**. Toutefois cette même contrainte n'empêche pas la réaction du dérivé de l'arabinose **I.26b**.
- Enfin, la présence simultanée d'eau et de cations Zn^{2+} est nécessaire à la réalisation de la réaction de la forme méthyloside **II.72xy** évoquant un phénomène de complexation nécessaire à la réaction.

Nous avons donc à explorer un mécanisme sensible à au moins trois facteurs. Ce travail théorique a comporté deux étapes:

- La détermination des géométries des substrats et produits d'insertion, en essayant de trouver une particularité géométrique dans le dérivé isopropylidène du D-xylose **I.26a** (absence de réactivité) qui ne se retrouverait pas dans le méthyloside correspondant **II.72xy** ni dans le dérivé isopropylidène du L-arabinose **I.26b** (ouverture réductrice observée)
- La détermination d'un mécanisme d'insertion du zinc dans la liaison C-I qui fasse apparaître une étape limitante dans le profil d'énergie dans le seul cas de la forme isopropylidène **I.26a** du dérivé du D-xylose. Afin que les recherches d'états de transition soient réalisables dans un temps de calcul raisonnable, le groupement OBn en C3 a été remplacé par un groupement méthoxy. Cette substitution a été réalisée après nous être assurés qu'elle n'entraînait aucune différence significative sur la géométrie des réactifs et produits d'insertion.

Comme nous l'avons observé expérimentalement, sans cations Zn^{2+} dans le cas du méthyloside **II.72xy**, la réaction ne se produit pas et le substrat de départ reste inchangé. Nous avons donc supposé qu'une chélation préalable de ces ions sur notre substrat était indispensable à cette réaction. Chacun de nos substrats a donc été examiné en présence d'un cation Zn^{2+} . Chaque oxygène, l'iode et le groupe benzyle offrent autant de sites de coordination. Nous avons retenu parmi les divers modes de chélation possibles seulement celui répondant aux critères suivants :

- La position du cation doit être à proximité à la fois du carbone asymétrique C4 et du groupe isopropylidène.
- La chélation doit mettre en jeu le maximum de sites de chélation.

Cette recherche théorique a été réalisée selon deux axes : ≡

- L'un **structural** comportant l'examen des différences géométriques en présence de Zn^{2+} , d'une part, des composés **I.26a** et **I.26b** et d'autre part du substrat **I.26a** et du méthyloside **II.72xy** correspondant. Les différences géométriques entre les produits d'insertion en présence de Zn^{2+} des substrats **I.26a**, **I.26b** et **II.72xy** ont également été étudiées.

- L'autre, **mécanistique** qui tentera de déterminer si l'insertion du zinc dans la liaison C-I est due à un mécanisme concerté ou radicalaire.

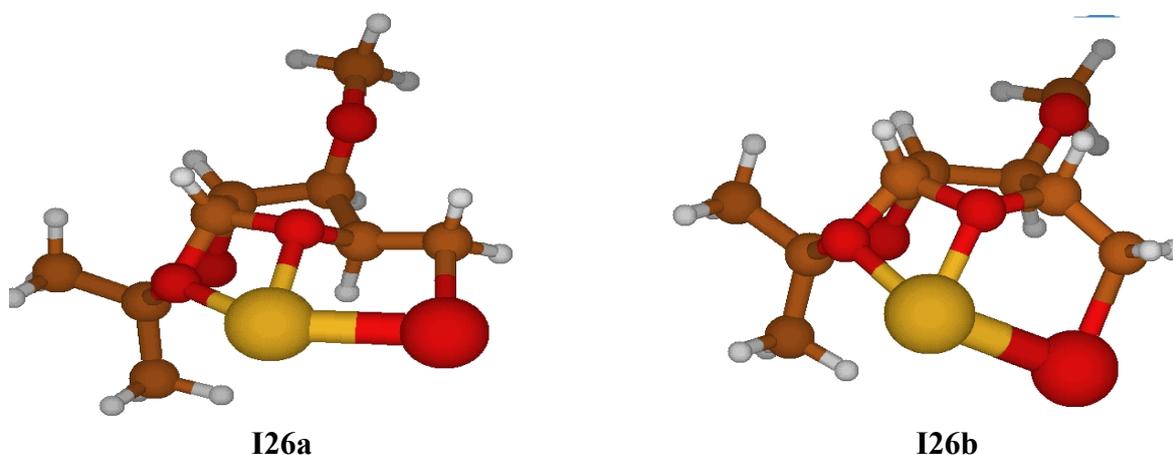
Seuls les résultats de cette étude sont reportés ici, l'étude plus détaillée pouvant être consultée en annexe 1.

a) Volet structural

- Comparaison de géométrie entre les composés **I.26a**, **I.26b** et **II.72**

L'intérêt de cette comparaison est de vérifier si la divergence de réactivité entre les substrats **I.26a** et **I.26b** réside dans une différence de chélation des ions Zn^{2+} avec ces derniers. Cette étude ne révèle aucune différence majeure géométrique (Schéma II.42) puisque le même site chélateur apparaît dans chaque cas. La chélation du Zn^{2+} s'effectue aussi bien sur le dérivé du D-xylose **I.26a** que sur son épimère **I.26b**. Elle engage à chaque fois les trois mêmes atomes du substrat : l'iode, l'oxygène du cycle et l'oxygène anomérique. (Notons que Furstner et coll.⁴³ évoquaient sans aucun argument précis, une chélation du zinc II avec l'oxygène du cycle et l'iode uniquement).

Schéma II.42 : Chélation du cation Zn^{2+} sur les épimères iodés **I.26a** (dérivé du D-xylose) et **I.26b** (dérivé du L-arabinose)



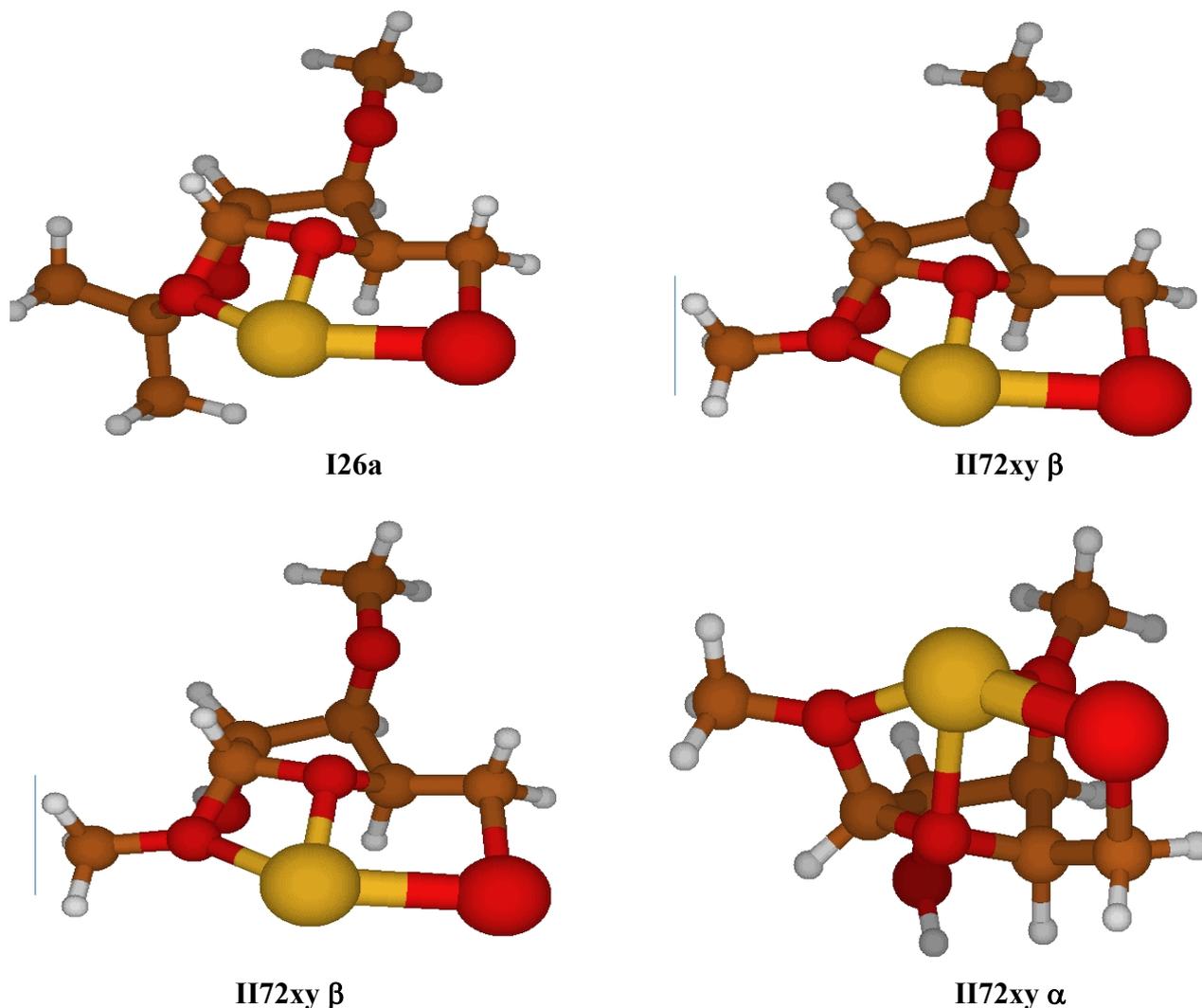
Il n'existe pas de modification significative de complexation dans la forme méthylsosite **II.72xy**, et ce, malgré la perte de rigidité en l'absence du groupe isopropylidène (Schéma II.43).

La chélation se fait très bien quel que soit l'anomère α ou β étudié ce qui peut expliquer que, comme nous l'avons observé lors de notre étude expérimentale, la réaction d'ouverture réductrice peut se faire indifféremment à partir des deux anomères sans que nous n'observions de diminution de réactivité.

On peut noter dans le cas de l'anomère α du méthylsosite **II.72xy**, (Schéma II.43) que la complexation est encore plus forte car elle engage un 4^{ème} atome: l'oxygène portant le groupe benzyle

(Il est à noter que pour alléger les calculs, le OBn en C-3 a été remplacé par un groupement méthoxy.)

*Schéma II.43 : Chélation du Zn^{2+} sur les méthylsides iodés **II.72xy** (dérivé du D-xylose) et **II.72ara** (dérivé du L-arabinose)*



- En présence de Zn^{2+} , examen des différences géométriques entre les produits d'insertion de **I.26a**, **I.26b** et **II.72xy**.

Aucune singularité géométrique ne semble exister entre les trois organozinciques dérivés de **I.26a**, **I.26b** et **II.72xy**. Rien ne semble donc indiquer une quelconque difficulté que pourrait rencontrer nos substrats de départ pour évoluer vers la voie d'insertion.

En résumé, si la chélation joue un rôle dans le processus initial d'insertion du zinc dans la liaison C-I, ces résultats théoriques montrent que la différence observée (expérimentalement) de réactivité entre **I.26a** et **I.26b** puis entre **I.26a** et le méthylsides correspondant **II.72xy** ne peut être attribuée à un facteur géométrique ou énergétique dans les conditions de la simulation. En effet, la

complexation semble possible et similaire dans chaque cas de même que la formation des produits d'insertion. Il faut donc maintenant s'intéresser à l'aspect cinétique.

b) Volet mécanistique

Un mécanisme direct⁶⁶ transposé aux deux substrats **I26a** et **I26b** (sans Zn^{2+} tout d'abord), implique un profil énergétique semblable pour les deux sucres. En particulier, il n'est pas possible de distinguer les deux substrats d'un point de vue cinétique, les deux barrières d'énergie mises en jeu étant pratiquement identiques (33,3 et 32,6 kcal/mol pour **I26a** et **I26b** respectivement). Ces deux barrières énergétiques sont assez importantes. Si l'on effectue ces calculs en présence de Zn^{2+} , il devient alors impossible de trouver sur la Surface d'Energie Potentielle (SEP) du système un état de transition traduisant le processus concerté d'insertion directe. Par contre, nous avons localisé sur la SEP un intermédiaire à caractère biradicalaire.

Ce résultat nous a permis d'envisager un processus en trois étapes

- Le zinc réducteur approche du complexe formé par le substrat et le Zn^{2+} .
- Une dissociation homolytique se fait au niveau de la liaison C-I en même temps que la formation d'une liaison Zn-I pour conduire au complexe moléculaire biradicalaire ($RCH_2\cdot \dots I-Zn\cdot$).

C'est à ce niveau que le cation Zn^{2+} joue un rôle prépondérant, via sa chélation par l'iode, en empêchant les deux partenaires ($RC\cdot$ et $\cdot ZnI$) de s'éloigner définitivement l'un de l'autre. La même rupture sans Zn^{2+} a été étudiée et on ne retrouve pas de mécanisme radicalaire.

- Ensuite, l'association des parties $RCH_2\cdot$ et $\cdot Zn-I$ du complexe permet de former l'organozincique attendu.

D'après les calculs, lors de l'approche du zinc réducteur, dans chaque cas, un complexe moléculaire de grande énergie de stabilisation impliquant une interaction $Zn-Zn^{2+}$ peut se former. Le substrat s'ancre donc fortement, par ce biais, à la surface métallique de zinc. Le processus radicalaire pourrait ensuite avoir lieu, conditionné par cette fixation. L'organisation du métal au voisinage de l'atome d'iode semble donc primordial.

En résumé, aucun critère de différenciation n'a pu être établi à l'issue de l'examen géométrique et énergétique de deux mécanismes possibles d'insertion, dans les conditions de simulation fixées. Ces résultats, obtenus en considérant le système isolé, nous amènent à penser que l'environnement de la molécule doit jouer un rôle prépondérant dans la différenciation cherchée.

D'autres conditions sont donc à explorer, dans lesquelles le sucre étudié subit l'effet de son environnement proche :

⁶⁶ Fang, W-H., Phillips, D.L., Wang, D. Q., Li, Y.L. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 154

- Modélisation de la surface métallique ; la simulation d'un cluster de plusieurs atomes de zinc est nécessaire. Cette analyse nécessitant un temps de calcul important, la surface métallique n'a pour l'instant pas été modélisée.

- Prise en compte de l'effet de solvant ; deux techniques existent : soit en représentant le solvant comme un milieu continu polarisable, soit en introduisant explicitement des molécules de solvant (mais temps de calcul beaucoup plus élevé). Quel sera l'influence du solvant sur les géométries et profils énergétiques de réaction ? Quel est son action sur la chélation du cation Zn^{2+} ?

Ces calculs n'ont jusque là pas permis de déterminer un mécanisme précis de la réaction de Vasella, cependant, un des résultats intéressants de cette étude est le rôle capital du cation Zn^{2+} :

- il permet l'existence d'un processus radicalaire d'insertion du zinc.
- il peut aider la fixation du sucre à la surface métallique

III. Conclusion.

Ces travaux nous ont permis de montrer une très grande différence de réactivité entre le substrat **I.26a** (dérivé du D-xylose) et **II.26b** (dérivé du L-arabinose) vis à vis des réactions d'ouverture réductrices par le zinc. En effet, le composé **I.26b** s'ouvre aisément, permettant la formation de l'aldéhyde attendu immédiatement piégé sous forme de l'oxime **II.71** tandis que le substrat **I.26a** reste inchangé quelles que soient les conditions expérimentales. Dans un premier temps, nous avons donc pensé que l'inertie du dérivé **I.26a** pouvait être due à la configuration du carbone 4 faisant de la géométrie de la molécule un facteur important dans la faisabilité de la réaction.

La même réaction menée sur les méthylsides α et β issus du substrat **I.26a** (dont l'hydroxyle en C-2 est ou non protégé), permet bien l'ouverture du cycle furanosique et la formation des aldéhydes correspondants. Cela prouve sans conteste que la faisabilité de la réaction ne peut pas dépendre uniquement de la configuration du carbone 4.

A partir des aldéhydes formés, deux composés bis-insaturés ont été synthétisés : le diène **II.80** et l'oxime **II.71**.

Un essai de réaction de Vasella sur les 4 méthylsides **II.72xy** et **ara** issus de la méthanolyse acide d'un mélange des substrats **I.26a** et **b** ont permis la formation d'un unique synthon aldéhydique piégé sous forme de l'oxime **II.71**. Il est intéressant de noter que dans les deux cas, la configuration du carbone anomérique n'influe en rien sur la réaction. Nous avons donc déterminé une séquence réactionnelle permettant la formation d'un unique synthon à partir d'un mélange de D-xylose et de L-arabinose.

Afin de tenter de comprendre la variation de réactivité entre les substrats **I.26a** et **I.26b**, les conditions opératoires ont, dans un premier temps, été étudiées. Les expériences effectuées, ont permis d'établir que lors de la réaction de Vasella, la présence simultanée de sels de zinc (II), de zinc réducteur et d'eau est impérative. Une tentative de rationalisation de ces résultats par modélisation moléculaire nous a conduit, dans la limite des possibilités de calcul, à un mécanisme biradicalaire et à confirmer l'important rôle du cation Zn^{2+} .

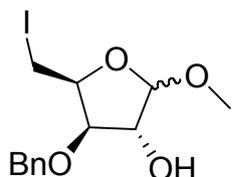
IV. Partie expérimentale

Pour le traitement des réactifs et des solvants et les méthodes analytiques voir pp 47-48

A. Formation des méthylosides.

1. Synthèse du méthyloside II.72xy à partir du 3-O-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranose I.26a

Méthyl-3O-benzyl-5-déoxy-5-iodo- α,β -D-xylofuranoside. (II.72xy)



$C_{13}H_{17}O_4I$

$364 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Le composé **I.26a** (1,5 g, 3,85 mmol) est repris dans 50 mL de méthanol (13 mL / mmol). Le chlorure d'acétyle (2 mL, 0,028 mmol) est additionné lentement à 0°C puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante. L'agitation est maintenue durant 8 heures puis du NaHCO_3 est additionné jusqu'à pH neutre. Le solide en excès est filtré. Les solvants sont évaporés et le résidu est dissous dans 100 mL de dichlorométhane, lavé par 2x10 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Le produit **II.72xy** est obtenu sans purification sous forme d'une huile jaune. 1,34 g \Rightarrow **Rdt** = 96 %

CPV : Programme de température : Température initiale : 150 °C, Montée en température 1 : 10 °C/minute jusqu'à 225 °C, Montée en température 2 : 9 °C/minute jusqu'à 250 °C, Température finale : 250 °C, Temps de rétention des deux anomères : Minoritaire α : 8,142 mn (42 %), Majoritaire β : 8,635 mn (58 %). Les deux anomères sont obtenus dans un rapport de l'ordre de 40/60. α/β ce rapport est déterminé par chromatographie en phase gazeuse et en RMN ^1H .

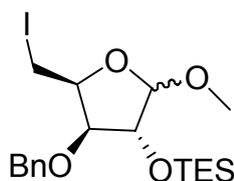
RMN ^1H : (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm : 7,40-7,20 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromatiques}}$) ; 5,06 (d, 0,4 H, $J_{1,2} = 4,3 \text{ Hz}$, $\text{H}_{1\alpha}$) ; 5,05 (bs, 0,6 H, $\text{H}_{1\beta}$) ; 4,41-4,84 (m, 3 H, CH_2Ph , H_4) ; 4,27 (bs, 1H, H_2) ; 4,49 (ddd, 1H, $J = 2,7 \text{ Hz}$, $J = 5,9 \text{ Hz}$, $J = 9,3 \text{ Hz}$ H_3) ; 3,50-3,22 (m, 5H, H_{5a} et H_{5b} , OCH_3). **RMN ^{13}C** : (CDCl_3 , 62 MHz) δ ppm : 137,9, 137,8 ($\text{C}_{\text{quat.aromatiques}}$) ; 128,9, 128,8, 128,4, 128,3, 128,2 ($\text{C}_{\text{aromatiques}}$) ; 110,1 ($\text{C}_{1\beta}$) ; 102,6 ($\text{C}_{1\alpha}$) ; 83,9, 83,8 (C_3), 82,3, 79,6 (C_4), 79,5, 76,7 (C_2) ; 73,1, 72,6 (CH_2Ph) ; 56,5, 56,4 (OCH_3) ; 5,0, 2,1 (C_5)

Analyse élémentaire : Valeurs calculées : C : 43,86 % ; H : 4,67 %, Valeurs expérimentales : C : 43,90 % ; H : 4,43 %

SMHR : Valeur calculée pour $[\text{M}+\text{Na}^+]$ = 387,0069, Valeur expérimentale = 387,0062

2. Protection de l'hydroxyle libre du méthyloside II.72xy.

Méthyl-3O-benzyl-5-déoxy-5-iodo-2-O-triéthylsilyl- α,β -D-xylofuranoside. (II.73)



$C_{19}H_{31}O_4SiI$
478 g.mol⁻¹

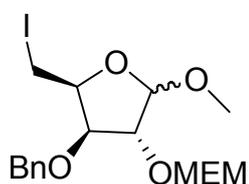
Le méthyloside **II.72xy** (0,206 g, 0,57 mmol) est dissous dans 4 mL de pyridine fraîchement distillée (7 mL / mmol). Le milieu réactionnel est placé sous argon, à 0 °C et le chlorotriéthylsilane (1,5 équivalent, 0,86 mmol, 0,129 g, 145 μ L) est additionné lentement. La réaction est ensuite ramenée à température ambiante et maintenue sous agitation jusqu'à complète disparition du produit de départ (suivi par CCM, Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle: 80 / 20). La pyridine est évaporée au maximum, le résidu est repris dans 20 mL de dichlorométhane et lavé par 2x5 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification : Le résidu est chromatographié sur colonne de silice neutralisée (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle 85/15). Le produit **II.73** est obtenu sans purification sous forme d'une huile jaune. 0,176 mg \Rightarrow **Rdt** = 65 %
CPV : Programme de température : Température initiale : 150 °C, Montée en température : 10 °C/minute, Température finale : 250 °C, Temps de rétention des deux anomères : minoritaire α : 11, 672 mn (44 %), Majoritaire β : 11,900 mn (56 %). Les deux anomères sont obtenus dans un rapport 60/40. ce rapport est déterminé par chromatographie en phase gazeuse.

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,32-7,25 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 4,87 (d, 0,4 H, J_{1,2} = 4,1 Hz, H_{1 α}) ; 4,83 (bs, 0,6 H, H_{1 β}) ; 4,80-4,42 (m, 3 H, CH₂Ph, H₄) ; 4,27 (m, 1H, H₂) ; 4,09 (dd, 0,4H, J = 6,2 Hz, J = 5,1 Hz, H₃) ; 3,85 (dd, 0,6H, J = 5,2 Hz, J_{3,4} = 2,2 Hz, H₃) ; 3,48-3,23 (m, 5H, H_{5a} et H_{5b}, OCH₃) ; 0,94 (t, 5,4 H, J = 7,6 Hz, CH₃) ; 0,92 (t, 3,6 H, J = 7,6 Hz, CH₃) ; 0,60 (m, 6 H, CH₂) **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 138,4, 138,2 (C_{quat.aromatiques}) ; 129,0, 128,5, 128,4, 128,2 (C_{aromatiques}) ; 111,4 (C_{1 β}) ; 102,9 (C_{1 α}) ; 84,4, 84,1 (C₃), 82,7, 80,2 (C₄), 78,2 (C₂) ; 73,5, 73,4 (CH₂Ph) ; 56,6, 56,2 (OCH₃) ; 7,4 (CH₃CH₂Si) ; 5,3, 5,2 (CH₃CH₂Si) ; 4,5, 4,2 (C₅)

Analyse élémentaire : Valeurs calculées : C : 47,70 % ; H : 6,48 %, Valeurs expérimentales : C (47,47 %) ; H (6,55 %)

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₉H₃₁O₄SiI + Na⁺] = 501,0934, Valeur expérimentale = 501,0923

Méthyl-3O-benzyl-5-déoxy-5-iodo-2-O-méthoxyéthoxyméthyl- α,β -D-xylofuranoside. (II.74)



$C_{17}H_{25}O_6I$
452 g.mol⁻¹

Le méthylsulfide **II.72xy** (0,196 g, 0,54 mmol) est dissous dans 4 mL de pyridine fraîchement distillée (7 mL / mmol). Le milieu réactionnel est placé sous argon, à 0°C et le chlorure de méthoxyéthoxyméthyle (1,5 équivalent, 0,81 mmol, 0,101 g, 93 µL) est additionné lentement. La réaction est ensuite ramenée à température ambiante et maintenue sous agitation jusqu'à complète disparition du produit de départ (suivi par CCM, Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle: 70 / 30). La pyridine est évaporée au maximum, le résidu est repris dans 20 mL de dichlorométhane et lavé par 2x5 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification : Le résidu est chromatographié sur colonne de silice neutralisée (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle 75/25). Le produit **II.74** est obtenu sans purification sous forme d'une huile incolore. 0,182 mg ⇒ **Rdt** = 75 %

CPV : Programme de température : Température initiale : 150 °C, Montée en température : 10 °C/minute, Température finale : 250 °C, Temps de rétention des deux anomères : minoritaire α : 12, 243 mn (41 %), Majoritaire β: 12,116 mn (59 %)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,35-7,26 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,02-4,46 (m, 4 H, H₁, CH₂Ph, H₄) ; 4,24 (bs, 1H, H₂) ; 3,76-3,33 (m, 15H, H₃, H_{5a} et H_{5b}, OCH₂O, CH₂x2, OCH₃x2). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 137,0 (C_{quat.aromatiques}) ; 127,8, 127,4, 127,3, 127,2, 127,0 (C_{aromatiques}) ; 109,4 (C_{1β}) ; 101,5 (C_{1α}) ; 95,0 (O-CH₂-O) ; 83,0, 82,4 (C₃), 81,5, 81,4 (C₄), 78,6, 77,8 (C₂), 72,0, 71,4 (CH₂Ph) ; 71,1 (OCH₂CH₂OCH₃) ; 66,1 (OCH₂CH₂OCH₃) ; 58,3, 55,3 (OCH₃) ; 3,9, 1,0 (C₅)

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₇H₂₅O₆I + Na⁺] = 475,0594, Valeur expérimentale = 475,0605

B. Formation des synthons aldéhydiques.

Protocole général de la réaction d'ouverture par action du zinc.

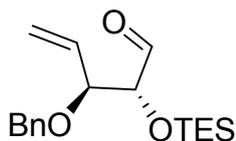
○ Activation préalable du zinc :

Le zinc est placé en suspension dans une solution aqueuse de HCl 3N (0,5 mL / mmol de zinc) et agité durant 5 minutes. Puis, le mélange est filtré. Le solide est lavé par de l'eau (0,5 mL / mmol), puis par de l'éthanol (0,5 mL / mmol) et de l'éther (0,5 mL / mmol). La pâte obtenue est placée sous vide et séchée jusqu'à l'obtention d'une poudre gris clair.

○ Réaction d'ouverture :

L'iodosucrose est dissous dans un mélange THF/H₂O 4/1 (5 mL / mmol). On additionne ensuite le zinc préalablement activé (10 équivalents) puis le milieu réactionnel est placé sous ultrasons. La température du bain est maintenue en dessous de 40°C durant toute la réaction. Après disparition de la totalité du produit de départ, le zinc est filtré sur coton et les solvants sont évaporés. Le traitement et la purification dépendent du produit final et seront détaillés pour chacun.

3-O-benzyl-4,5-didéoxy-2-O-triéthylsilyl-L-thréo-pent-4-énose (II.75)



$C_{18}H_{28}O_3Si$
320 g.mol⁻¹

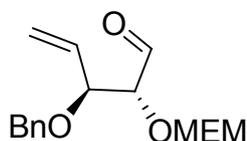
Un mélange des deux anomères du composé **II.73** (0,312 g, 0,65 mmol) est dissous dans 3,2 mL d'un mélange THF/H₂O 4/1 en présence de zinc préalablement activé (10 équivalents, 6,3 mmol, 0,425 g). La réaction n'a pas pu être suivie en CCM car quel que soit l'éluant employé, nous n'arrivons pas à séparer correctement le substrat de départ et l'aldéhyde. Cependant, un suivi en spectrométrie de masse nous a permis d'observer la disparition du méthylsilde de départ et l'apparition de l'aldéhyde. Après 1 heure 45 de réaction, la totalité du produit de départ a disparu. NB : Il est intéressant de noter que lorsque la réaction est terminée, le zinc est visiblement beaucoup mieux dispersé dans le milieu et que la couleur passe de gris foncé à gris très clair. Purification : Le résidu est purifié sur colonne de silice neutralisée. (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 80/20) Le produit **II.75** est obtenu sous forme d'une huile incolore. 189 mg ⇒ **Rdt** = 91 %

$[\alpha]_D^{25} = +26$ (c 1,8, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 9,66 (s, 1H, H_{aldéhyd.}) ; 7,37-7,26 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,91 (ddd, 1H, J = 6,8 Hz, J = 10,7 Hz, J = 17,4 Hz, CH_{éthyléniques}) ; 5,34 (m, 2H, CH_{2éthyléniques}) ; 4,66 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂Ph) ; 4,37 (d, 1H, J = 12,1 Hz, CH₂Ph) ; 4,1- 4,04 (m, 2H, H₂, H₃) ; 0,91 (t, 9 H, J = 7,5 Hz, CH₃) ; 0,63 (q, 6H, J = 7,7 Hz, CH₂) **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 203,5 (CO) ; 138,3 (C_{arom.q.}) ; 134,6 (CH_{éthylénique}) ; 129,0, 128,5, 128,3 (C_{aromatiques}) ; 120,3 (CH_{2éthylénique}) ; 81,5 (C₃), 80,4, (C₂) ; 71,1 (CH₂Ph) ; 7,3 (CH₃CH₂Si) ; 5,3 (CH₃CH₂Si)

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₈H₂₈O₃Si + Na⁺] = 343,1705, Valeur expérimentale = 343,1716

3-O-benzyl-4,5-didéoxy-2-O-méthoxyéthoxyméthoxy-L-thréo-pent-4-énose (II.76)



$C_{16}H_{22}O_5$
294 g.mol⁻¹

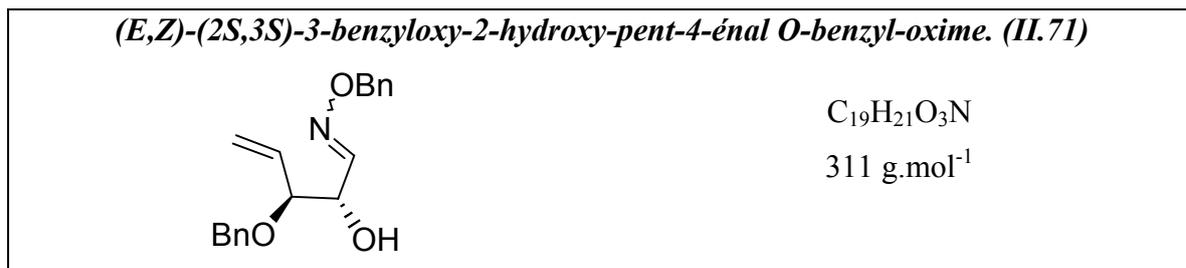
Un mélange des deux anomères (60/40) du composé **II.74** (0,221 g, 0,49 mmol) sont dissous dans 2,5 mL d'un mélange THF/H₂O 4/1 en présence de zinc préalablement activé (10 équivalents, 4,9 mmol, 0,317 g). Purification : Le résidu est purifié sur colonne de silice. (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 75/25). Le produit **II.76** est obtenu sous forme d'une huile légèrement jaune. 111 mg ⇒ **Rdt** = 78 %

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 9,68 (s, 1H, H_{aldéhyd.}) ; 7,36-7,26 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,91 (m, 1H, CH_{éthylénique}) ; 5,34 (m, 2H, CH_{2éthylénique}) ; 4,93-4,76 (m, 2H, O-CH₂-O) ; 4,63 (d, 1H, J = 12 Hz,

CH₂Ph) ; 4,35 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂Ph) ; 4,23 (dd, 1H, J = 7,5 Hz, J = 3,6 Hz, H₂) ; 4,08 (m, 1H, H₃) ; 3,75 (m, 2 H, CH₂) ; 3,54-3,46 (m, 2 H, CH₂) : 3,40-3,32 (m, 3H, CH₃) **RMN¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 202,1 (CO) ; 137,8 (C_{arom.q.}) ; 134,1 (CH_{éthylénique}) ; 128,9, 128,7, 128,6, 128,1, 128,0, 127,4 (C_{aromatiques}) ; 120,5 (CH_{2éthylénique}) ; 96,5 (O-CH₂-O) ; 84,1 (C₃), 80,0 (C₂) ; 71,9 (CH₂) ; 71,1 (CH₂Ph) ; 60,8 (CH₂-O) ; 59,4 (O-CH₃)

C. Formation des composés bis-insaturés.

1. Synthèse de l'oxime II.71.



A partir de I.26b : A une solution de l'iodure **I.26b** (0,059 g, 0,15 mmol) dans 1 mL d'un mélange THF/H₂O 4/1, est additionné le zinc préalablement activé (10 équivalents, 1,5 mmol, 0,098 g). L'aldéhyde formé n'est pas visible en GC par cette méthode, c'est la disparition du produit de départ qui est suivie par GC. Le traitement est le même que précédemment. Le résidu n'est pas chromatographié, il est repris dans 2,4 mL de THF anhydre (16 mL / mmol) en présence de tamis moléculaire 4 Å (0,05 g). Le milieu réactionnel est placé sous argon et de chlorhydrate de benzyldihydroxylamine 99% (2 équivalents, 0,3 mmol, 49 mg) est additionnée portion par portion. Après 8 heures de réaction, le milieu réactionnel est filtré, le solvant est évaporé. Le brut est repris par 10 mL de dichlorométhane, lavé par 2 x 2 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification : le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 70/30). Le produit **II.71** est obtenu sous forme d'une huile jaune -orange. 37 mg ⇒ **Rdt** = 78 %

CPV : Programme de température : Température initiale : 150 °C Montée en température : 10 °C/minute jusqu'à 250 °C, Temps de rétention des deux isomères de l'oxime : Minoritaire : 9,915 mn (19 %), Majoritaire : 10,299 mn (81 %). Les deux isomères de l'oxime **II.71** sont obtenus dans un rapport de l'ordre de 80/20. Ce rapport est déterminé par chromatographie en phase gazeuse et en RMN ¹H.

Infra-rouge : 3440 (F), 3083 (f), 3063 (m), 3031 (m), 2920 (F), 2848 (F), 1026 (F), 928 (F), 734 (m), 697 (m)

RMN¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,47 (d, 0,8 H, J = 5,2 Hz, H₁majoritaire) ; 7,38-7,32 (m, 10H, H_{aromatiques}) ; 6,82 (d, 0,2 H, J = 5,5 Hz, H₁minoritaire) ; 5,79 (m, 1H, CH_{éthylénique}) ; 5,40-5,29 (m, 2H, CH_{2éthylénique}) ; 5,10 (s, 0.8 H, CH₂Ph oxime majoritaire) ; 5,07 (s, 0.2 H, CH₂Ph oxime minoritaire) ; 4,66 (d, 1 H,

J = 11,7 Hz, CH₂Ph) ; 4,38 (d, 1 H, J = 11,7 Hz, CH₂Ph) ; 4,32-4,29 (m, 1H, H₂) ; 3,98 (dd, 0,2H, J = 3,4 Hz, J = 7,5 Hz, H₃minoritaire) ; 3,90 (te, 0.8H, H₃majoritaire) ; 2,88 (se, 1H, OH). **RMN** ¹³C : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 149,8 (C=N) ; 138,3, 138,0, 137,9 (C_{quat.aromatiques}) ; 134,8, 134,5 (CH_{éthylénique}) ; 129,1, 129,0, 128,9, 128,7, 128,6, 128,5 (C_{aromatiques}) ; 121,4, 120,5 (CH_{2éthylénique}) ; 82,4, 81,6 (C₃) ; 78,6, 76,9 (CH₂Ph) ; 72,2 (C₂) ; 72,1 (CH₂Ph)

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₉H₂₁O₃N + Na⁺] = 334,1419, Valeur expérimentale = 334,1411

A partir de II.72xy : Le mode opératoire est identique en tout point au précédent.

Réactif	équivalent	mmol	Masse ou volume
Iodure II.72xy	1	0,57	0,206 g
THF / H ₂ O	-	-	2,9 mL
Zn	10	5,7	0,370 g
THF	-	-	9 mL
Tamis moléculaire 4 Å	-	-	0,190 g
Chlorhydrate de benzyloxyamine	2	1,14	0,182 g

0,146 g ⇒ **Rdt** = 83 %

A partir de II.73 : La formation de l'oxime est identique aux protocoles précédents.

Réactif	équivalent	mmol	Masse ou volume
Iodure II.73	1	0,32	0,152
THF / H ₂ O	-	-	1,6
Zn	10	3,2	0,208
THF	-	-	5
Tamis moléculaire 4 Å	-	-	0,107
chlorhydrate de benzyloxyamine	2	0,64	0,103 g

Le résidu n'est pas purifié. Il est repris dans 5 mL de méthanol (15 mL par mmol). De la résine acide est additionnée (0,127 g) puis le milieu réactionnel est placé sous agitation à 50°C. Après disparition du produit de départ (CCM, Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 90/10). La résine est filtré et le méthanol est évaporé. Purification : le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 80/20). 70 mg ⇒ **Rdt** = 71 %

A partir d'un mélange I.26a / I.26b : Un mélange **I.26a** / **I.26b** (0,055 g, 0,14 mmol) et d'hexadécane (8 mg) est repris dans 2 mL de méthanol (13 mL / mmol). Le chlorure d'acétyle (72 µL) est additionné lentement à 0°C puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante. L'agitation est maintenue jusqu'à disparition des deux iodures de départ (suivi par CPV) et apparition des quatre méthylosides correspondants. Du NaHCO₃ est ensuite additionné jusqu'à pH neutre. Le solide en excès est filtré. Les solvants sont évaporés et le résidu est dissous dans 5 mL de

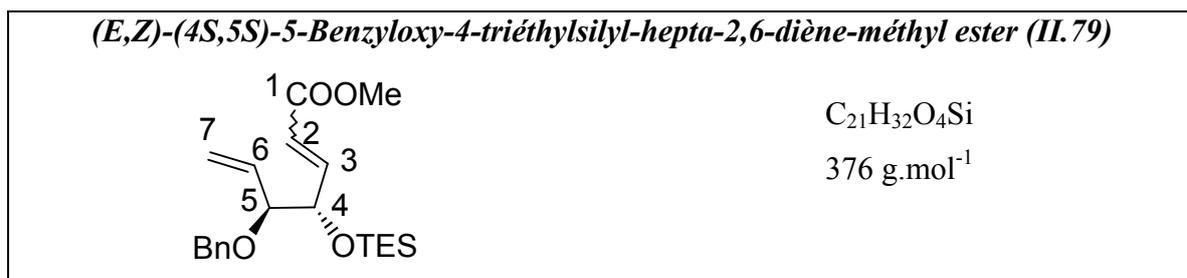
dichlorométhane, lavé par 2x1 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée.

Le résidu est repris dans 1 mL d'un mélange THF/H₂O 4/1, et le zinc préalablement activé (10 équivalents, 1,4 mmol, 0,091 g) est additionné. La réaction est maintenue sous ultrasons jusqu'à complète disparition des méthylsides. Le traitement est le même que précédemment. Le résidu n'est pas chromatographié, il est repris dans 2,3 mL de THF anhydre (16 mL / mmol) en présence de tamis moléculaire 4 Å (0,047 g). Le milieu réactionnel est placé sous argon et le chlorhydrate de benzyloxyamine (2 équivalents, 0,28 mmol, 0,045 g) est additionnée portion par portion. Aucune purification n'est effectuée, les trois étapes de formation de l'oxime **II.71** sont suivie par GC en utilisant l'hexadécane comme étalon interne. NB : lors de l'étape d'ouverture réductrice par le zinc, l'aldéhyde formé n'est pas visible en GC par la méthode employée, nous suivons donc uniquement la disparition des produits de départ lors de cette étape et non la formation de l'aldéhyde correspondant.

Rdt global = 85 % sur les trois étapes, déterminé en CPV.

Programme de température : Température initiale : 150 °C, Montée en température 1 : 10°C/minute jusqu'à 225 °C, Montée en température 2 : 9°C/minute jusqu'à 250 °C, Temps de rétention : Temps de rétention des deux iodures **II.26** : **I.26a** : 8,534 mn, **I.26b** : 8,695 mn, Temps de rétention des deux anomères de II.72xy : Minoritaire : 8,142 mn (42 %), Majoritaire : 8,635 mn (58 %), Temps de rétention des deux anomères de II.72ara : Minoritaire : 8,187 mn (36 %), Majoritaire : 8,399 mn (64 %), Temps de rétention des deux oximes : Minoritaire : 9,889 mn (17 %), Majoritaire : 10,242 mn (83 %), Temps de rétention de l'Hexadécane : 4,270 mn

2. Synthèse du diène **II.80**.



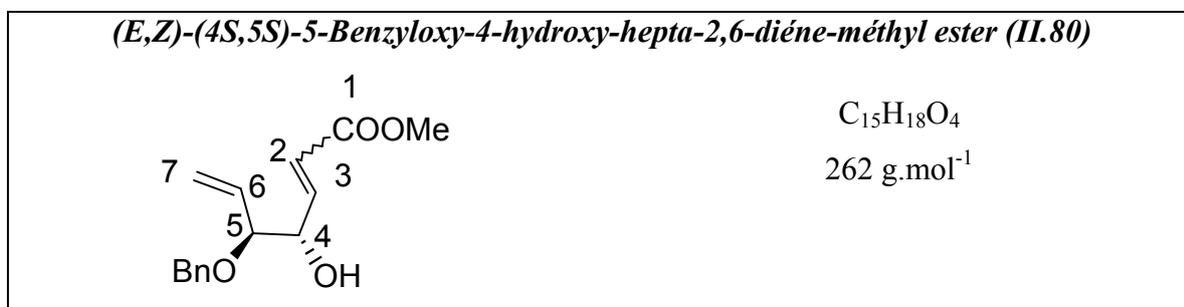
A une suspension du sel de phosphonium **II.78** (0,404 g, 2 équivalents, 0,98 mmol), dans 3 mL de THF anhydre (6 mL/mmol d'aldéhyde **II.75**), sous argon, à 0°C, on additionne lentement du n-Butyllithium (2 équivalents, 0,66 mL d'une solution à 1,48 M). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation durant 2 heures. Puis, une solution de l'aldéhyde **II.75** (0,156 g, 0,49 mmol) dans 2 mL de THF anhydre est lentement additionnée à température ambiante durant 8 heures.

Le milieu réactionnel est repris par 20 mL d'éther (40 mL / mmol) puis lavé par 5 mL d'une solution saturée de NaCl, et 2x5 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Purification : le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 75/25). 0,101 g ⇒ **Rdt** = 55 %

Rapport Z / E : 3/7

RMN¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,33-7,22 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 7,05 (dd, 0,7 H, J_{3E,4Z} = 3,9 Hz, J_{3E,2E} = 15,6 Hz, H_{3E}) ; 6,14 (dd, 0,3H, J_{3Z,4Z} = 8,6 Hz, J_{3Z,2Z} = 11,7 Hz, H_{3Z}) ; 6,03 (d, 0,7 H, J_{2E,3E} = 15,6 Hz, H_{2E}) ; 5,89-5,78 (m, 0,3 H, H_{6Z}) ; 5,75-5,56 (m, 1H, H_{2Z}, H_{6E}) ; 5,40 (dd, 0,3 H, J_{4Z,5Z} = 4,6 Hz, J_{4Z,3Z} = 8,7 Hz, H_{4Z}) ; 5,25-5,13 (m, 2 H, H_{7a}, H_{7b}) ; 4,59 (d, 0,7 H, J = 12,2 Hz, CH₂Ph_E) ; 4,56 (d, 0,3 H, J = 12,4 Hz, CH₂Ph_Z) ; 4,37-4,31 (m, 1,7 H, CH₂Ph, H_{4E}) ; 3,81-3,67 (m, 3,1 H, OCH_{3E}, H₅) ; 3,59 (s, 0,9 H, OCH_{3Z}) ; 0,91-0,74 (m, 9H, CH₃) ; 0,59-0,45 (m, 6H, CH₂). **RMN¹³C** : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 167,3 (C₁), 152,8 (C_{3Z}) ; 146,1 (C_{3E}) ; 136,8, 134,5 (C₆) ; 129,1, 129,0, 128,5, 128,4 (C_{aromatiques}) ; 128,7 (C_{qaromatique}) ; 124,7 (C_{2Z}) ; 122,2 (C_{2E}) ; 122,8 (C_{7Z}) ; 120,8 (C_{7E}) ; 85,7 (C_{5Z}) ; 83,7 (C_{5E}) ; 75,6 (C_{4Z}) ; 73,6 (C_{4E}) ; 71,8, 71,1 (CH₂Ph) ; 56,4 (OCH_{3Z}) ; 52,2 (OCH_{3E}) ; 10,3, 9,4 (CH₃CH₂Si) ; 5,3, 3,5 (CH₃CH₂Si)

SMHR : Valeur calculée pour [C₂₁H₃₂O₄Si + Na⁺] = 390,1968, Valeur expérimentale = 390,1959



Le composé **II.79** (0,095 g, 0,25 mmol) est dissous dans 4 ml de méthanol (15 mL par mmol). De la résine acide Amberlite IR 120H est additionnée (0,103 g) puis le milieu réactionnel est placé sous agitation 50°C. Après disparition du produit de départ (CCM Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 90/10), la résine est filtrée et le méthanol évaporé. Purification : le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 95/5). Le produit **II.80** est obtenu sous forme d'une huile légèrement jaune. Un peu de composé E a pu être obtenu pur. 54 mg ⇒ **Rdt** = 82 %

Infra-rouge : 3446 (F), 3083 (f), 3063 (f), 3032 (m), 2955 (F), 2863 (F), 1731 (F), 1560 (m), 1460 (m), 1450 (m), 1388 (f), 1312 (F), 1281 (F), 1112 (F), 1061 (F), 922 (m), 733 (m), 702 (m)

Rapport Z / E : 3/7

RMN¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,47 (d, 0,3 H, J = 5,7 Hz, H_{3Z}) ; 7,36-7,28 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 6,90 (dd, 0,7 H, J_{3E,4Z} = 4,2 Hz, J_{3E,2E} = 15,8 Hz, H_{3E}) ; 6,16 (d, 0,7 H, H_{2E}) ; 5,86-5,66 (m, 1,3 H, H_{2Z}, H_{6Z}, H_{6E}) ; 5,47-5,38 (m, 2 H, H_{7a}, H_{7b}) ; 5,14-5,10 (m, 0,3H, H_{4Z}) ; 4,66 (d, 1 H, J = 11,3 Hz, CH₂Ph) ; 4,44 (d, 0,3 H, J = 11,6 Hz, CH₂Ph_Z) ; 4,36 (d, 0,7 H, J = 11,6 Hz, CH₂Ph_E) ; 4,30-4,23 (m, 0,7 H, H_{4E}) ; 3,76-3,64 (m, 4 H, OCH₃, H₅). **RMN¹³C** : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 167,9 (C₁), 154,4 (C_{3Z}) ; 146,5 (C_{3E}) ; 138,8, 138,6 (C₆) ; 135,0, 133,4 (C_{qaromatique}) ; 130,2, 129,7, 129,6, 129,5, 129,4,

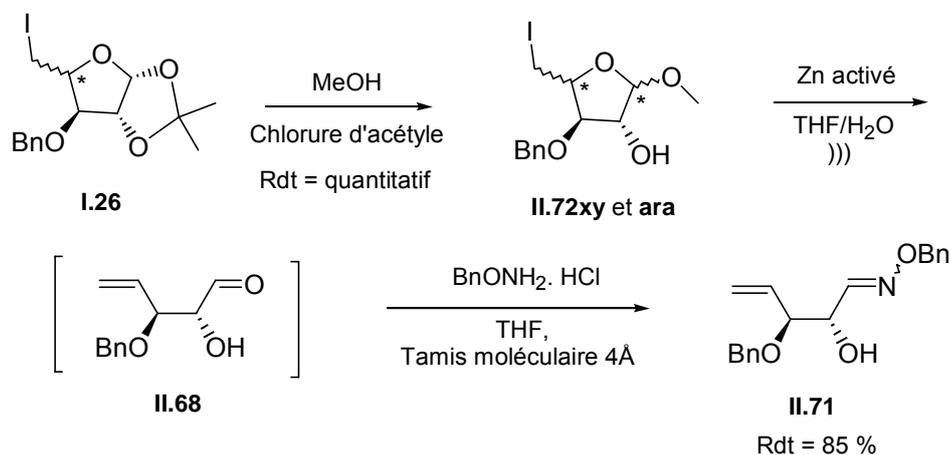
129,3,129,2, 129,1, 129,0 (C_{aromatiques}) ; 124,1 (C_{2Z}) ; 122,7 (C_{2E}) ; 122,5 (C_{7Z}) ; 122,0 (C_{7E}) ; 84,9 (C_{5Z}) ; 84,2 (C_{5E}) ; 80,6 (C_{4Z}) ; 74,2 (C_{4E}) ; 71,0, 71,9 (CH₂Ph) ; 58,8 (OCH_{3Z}) ; 54,7 (OCH_{3E}).

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₅H₁₈O₄+Na⁺] = 285,1103, Valeur expérimentale = 285,1095

***Chapitre III : Réactions des
halogénofuranosides avec des
composés organométalliques.***

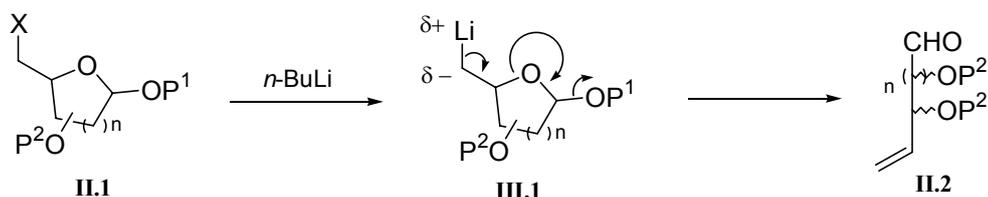
Comme nous l'avons décrit dans le **Chapitre II**, la seule méthode d'ouverture réductrice par le zinc qui soit simultanément adaptable aux dérivés du D-xylose et du L-arabinose impliquait leur transformation en méthylosides. A partir d'un mélange des iodures **I.26a** et **I.26b**, nous avons formé les 4 méthylosides **II.72xy** et **ara** qui, soumis au zinc activé, nous ont permis de former un unique aldéhyde **II.68**, isolé sous forme de l'oxime **II.71** (*Schéma II.38*).

Schéma II.38 : Synthèse de l'oxime II.71 à partir d'un mélange de deux épimères I.26a et I.26b.



Cependant, nous souhaitons limiter le nombre d'étapes nécessaires à la formation de l'aldéhyde **II.68** et donc éviter le passage par la formation des méthylosides. Pour ce faire, nous avons donc décidé de modifier, non plus les groupements protecteurs des iodures **I.26a** et **I.26b**, mais plutôt, la méthode de formation de l'aldéhyde. L'alternative possible est l'échange halogène – métal. L'action du *n*-Butyllithium sur l'iodure de type **II.1** qui conduirait à la formation de l'organolithien **III.1** susceptible de se fragmenter par β -élimination pour donner l'aldéhyde de type **II.2**. (*Schéma III.1*)

Schéma III.1 : Ouverture d'halogénosucres par échange Halogène-Métal suivi d'une β -élimination

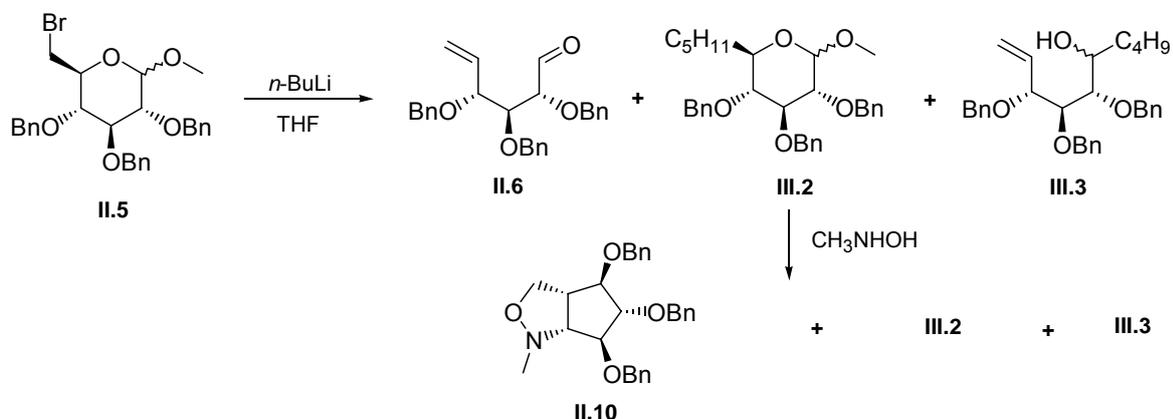


Cette méthode d'ouverture d'halogéno-sucres a déjà été décrite par A. Vasella en série pyranose dès 1979,^{1 a)} parallèlement à l'ouverture réductrice par action du zinc (*Schéma III.2*). Le méthyl-D-glucopyranoside **II.5** protégé par des groupements benzyles au niveau des hydroxyles secondaires et bromé en position 6, traité par du *n*-butyllithium dans le THF, conduit à la formation majoritaire de l'aldéhyde **II.6**.

^{1 a)} Bernet, B., Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.*, **1979**, 62, 1990.

Deux produits secondaires se forment également durant cette réaction : le produit de substitution nucléophile du brome par le *n*-butyllithium **III.2** ainsi que le composé **III.3** produit de l'addition nucléophile du *n*-butyllithium sur l'aldéhyde **II.6** nouvellement formé. (*Schéma III.2*)

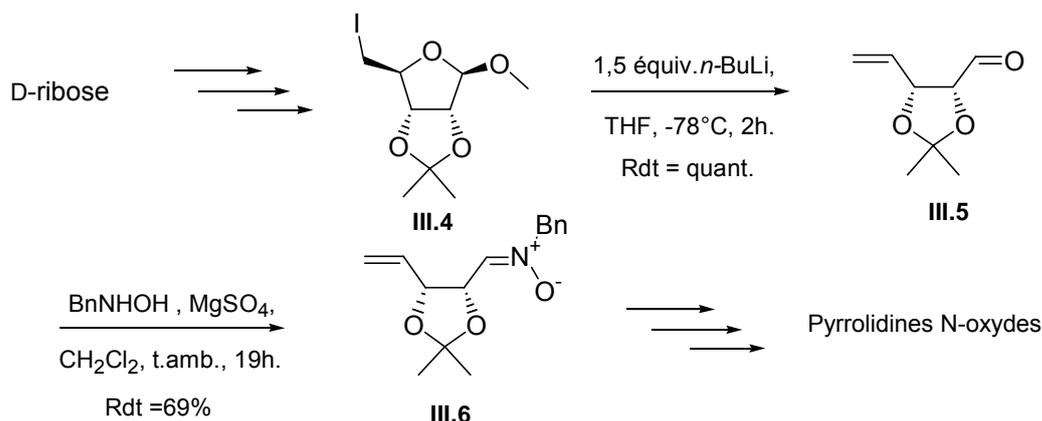
Schéma III.2 : ouverture des 6-O-bromo-méthylsides II.5 par action du n-Butyllithium.



Ces trois produits ne sont pas isolés. Le brut réactionnel, après traitement, est mis en présence de N-méthylhydroxylamine induisant la formation de l'isooxazolidine **II.10** à partir de l'aldéhyde **II.6** via une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, les produits **III.2** et **III.3**, ne réagissent pas.

Plus récemment, cette ouverture d'halogénosucres par action du *n*-BuLi a été utilisée par Jäger et coll.⁶⁷ sur un dérivé iodé du D-ribose. (*Schéma III.3*)

Schéma III.3 : Ouverture réductrice du composé III.4 par le n-Butyllithium.



Le méthyl 5-déoxy-5-iodo-2,3-*O*-isopropylidène-β-D-ribofuranoside **III.4** en présence de 1,5 équivalent de *n*-BuLi, à -78°C , dans le THF anhydre, permet la formation de l'aldéhyde correspondant **III.5**. Le brut réactionnel est ensuite soumis à l'action de la N-benzylhydroxylamine en présence de MgSO_4 dans le dichlorométhane à température ambiante. La nitrone **III.6** est obtenue

⁶⁷ a) Jäger, V., Bicerer, L., Dong, H. Q., Palmer, A., M., Shaw, D., Frey, W., *J. Heterocyclic. Chem.*, **2000**, 37, 455

b) Jäger, V., Palmer, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1293.

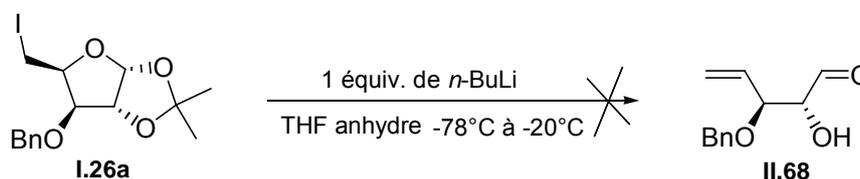
avec un rendement de 69 % puis transformée en oxime qui se cyclise à température ambiante en pyrrolidine N-oxyde.

I. Action des organolithiens sur les D-xylofuranosides et L-arabinofuranosides.

A. Etude exploratoire.

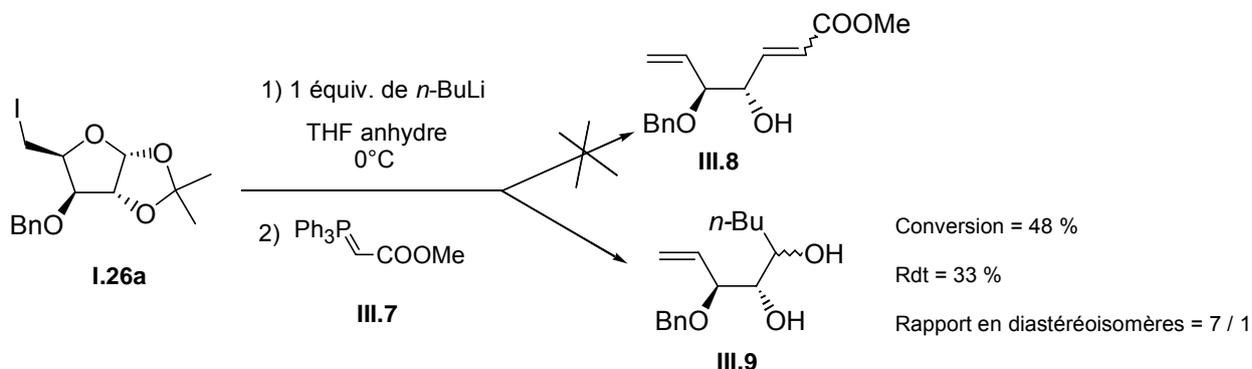
Nous avons donc entrepris l'ouverture du cycle de l'halogénosucrose **I.26a** par échange halogène-lithium avec le *n*-butyllithium (*Schéma III.4*) dans les conditions décrites dans la littérature⁶⁷ (THF anhydre à -78°C). Dans ces conditions, le substrat reste complètement inerte. De la même façon, deux autres essais menés à -50 et -20°C , n'ont pas permis l'ouverture du cycle furanosique.

Schéma III.4 : Tentative d'ouverture de I.26a par le n-Butyllithium.



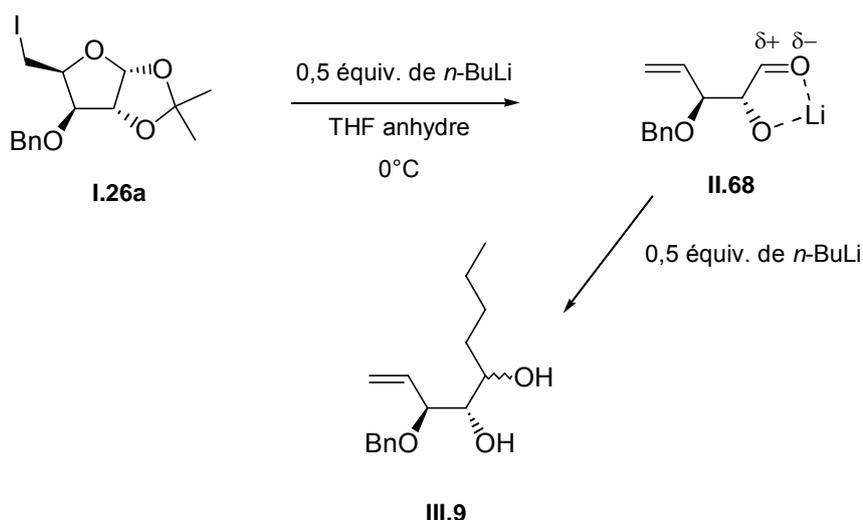
A 0°C , après 4 heures d'agitation, le produit de départ n'a pas totalement été consommé mais un nouveau produit est apparu. L' α -hydroxy aldéhyde **II.68** (ou son alcoolate précurseur) susceptible de se former lors de cette réaction risquant d'être peu stable, nous avons tenté de le piéger "in situ" par une classique réaction de Wittig avec l'ylure stabilisé **III.7**. (*Schéma III.5*). Nous espérons, par ce biais, former directement un composé diénique à partir de l'iodure **I.26a**. Le produit de cette réaction n'est pas le diène **III.8** attendu mais le composé **III.9** résultant de l'addition du *n*-butyllithium présent en solution sur la fonction aldéhyde nouvellement formée. Le taux de conversion de l'iodure **I.26a** est, dans ce cas, de 48 % et le rendement en produit d'addition de 33 %.

Schéma III.5.



Cette réactivité compétitive de la fonction aldéhyde pourrait être due à une activation de son caractère électrophile par chélation du lithium avec l'alcoolate formé et l'oxygène de la fonction aldéhyde (*Schéma III.6*). Le composé **III.9** est obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (rapport : 7 : 1 déterminé par RMN ^1H et par CLHP).

Schéma III.6 : Hypothèse de chélation par le lithium.

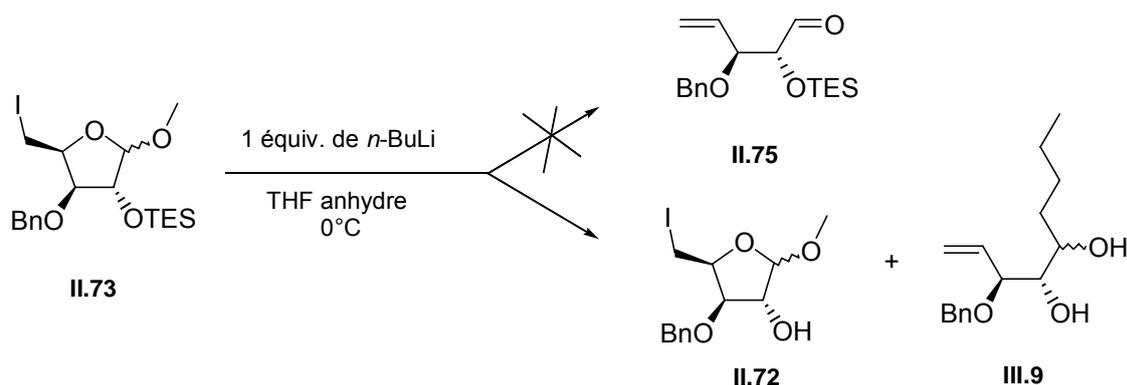


Afin d'éviter cette réaction d'ouverture / addition et ainsi former le diène **III.8** attendu, l'ordre d'introduction des réactifs a été modifié. L'addition d'un équivalent de *n*-BuLi a été effectuée, cette fois, sur un mélange du sucre iodé **I.26a** et de l'ylure **III.7**, à 0°C, dans le THF anhydre. Une fois encore, le composé obtenu est le produit de la réaction d'ouverture / addition **III.9** avec un rendement de 35 %. Le taux de conversion de l'iodure **I.26a** est dans ce cas de 52 %.

En conclusion, quelles que soient les conditions opératoires suivies, le produit observé est le composé **III.9** résultant de l'ouverture du cycle suivie d'une alkylation de la fonction aldéhyde générée. Le taux de conversion de l'iodure **I.26a** est dans les deux cas d'environ 50 %. On doit en conclure que, au moins avec ce type d'ylure stabilisé, l'alkylation est compétitive d'une part vis à vis de l'échange halogène-lithium et d'autre part vis à vis de l'oléfination de Wittig.

La chélation évoquée (*schéma III.6*) ne peut évidemment pas se produire si l'hydroxyle en C-2 est protégé. Le méthyloside **II.73** mis en présence de *n*-Butyllithium, dans le THF anhydre, à 0°C conduit à un mélange des deux produits : **II.72** (produit de désilylation du sucre iodé de départ) et **III.9** (produit d'ouverture / addition nucléophile désilylé) dans un rapport 40 / 60 respectivement. (*Schéma III.7*) Le taux de conversion est de 82 %, le rendement en produit d'ouverture / addition nucléophile de 29 % et le rendement en méthyloside désilylé de 43%.

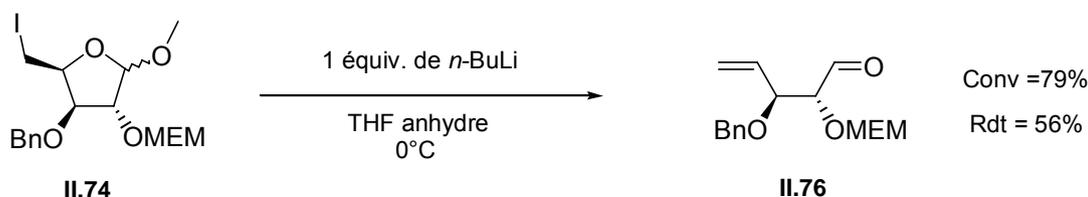
Schéma III.7 : Action du *n*-Butyllithium sur le méthyloside **II.73**.



Il semble qu'une attaque du *n*-Butyllithium sur le Silicium ait lieu de façon compétitive avec l'échange iode-lithium nécessaire à l'ouverture du cycle furanosique. Un groupement triéthylsilyle beaucoup trop labile en position 2 n'est donc pas la protection adéquate pour ce type de réaction.

Par contre, un essai sur le sucre iodé **II.74** avec 1 équivalent de *n*-BuLi dans les mêmes conditions opératoires (*Schéma III.8*) a conduit uniquement à la formation de l'aldéhyde **II.76** avec un taux de conversion de 79 % et un rendement de 56 %. Aucun produit d'alkylation n'est retrouvé.

Schéma III.8 : Action du n-Butyllithium sur le méthyloside II.74.



Ce résultat semble confirmer l'hypothèse d'une chélation du lithium par l'alcoolate formé en position C-2 dans le cas de l'halogénosucrose **I.26a**. Le rendement de cette réaction reste cependant beaucoup moins bon que lors de la formation de l'aldéhyde par action du zinc activé sur le méthyloside **II.74** (78 %). De plus, cette méthode nous impose le passage par les méthylosides et donc deux étapes supplémentaires.

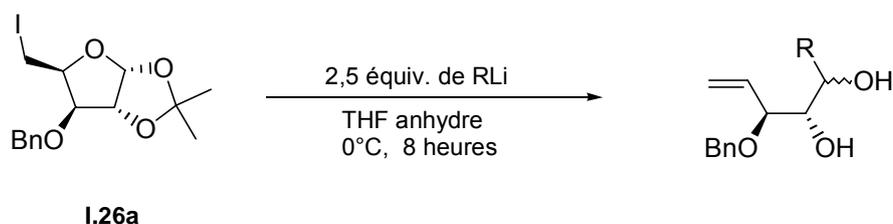
Afin d'éviter l'addition nucléophile consécutive à la formation du synthon aldéhydique, nous avons utilisé deux organolithiens fortement encombrés : le *tert*-buLi et le *sec*-buLi sans aucun résultat. Ces deux organolithiens sont pourtant connus pour leur utilisation dans de nombreuses réactions d'échange halogène-lithium. Leur manque de réactivité dans le cas du 5-déoxy-5-iodo-3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a** reste donc étonnant.

L'utilisation d'une lithien encombré ou encore la variation des températures réactionnelles n'ont donc pas abouti à l'ouverture de l'iodosucrose **I.26a**, avec arrêt à l'aldéhyde. Cependant, la réaction domino ouverture / addition nucléophile du *n*-BuLi reste intéressante car elle permet la formation d'un composé possédant une fonction éthylénique et deux fonctions hydroxyles différenciées portées par deux carbones de configuration définie. De plus, la diastéréosélectivité de la réaction d'addition nucléophile est intéressante. Cette réaction a donc été par la suite généralisée et optimisée.

B. Généralisation et optimisation de la réaction domino d'ouverture / addition nucléophile.

La réaction d'ouverture / addition nucléophile consommant deux équivalents d'organométallique, nous avons d'abord envisagé l'étude avec une quantité de réactif de 2,5 équivalents (*Tableau III.1*).

Schéma III.9 : Ouverture de **I.26a** par des organolithiens.



Dans ces conditions expérimentales, le taux de conversion est total, le rendement en produit d'ouverture / addition nucléophile **III.9** est de 64 % et le rapport en diastéréoisomères est toujours de 7/1. Avec d'autres lithiens commerciaux la réaction d'ouverture / addition nucléophile a lieu. Les taux de conversion sont, dans ces deux cas, supérieurs à 90% et les rendements en produits d'alkylation **III.11** et **III.12** sont d'environ 70 %.

Tableau III.1 : Conversion, rendement et rapport diastéréoisomérique obtenus lors de la réaction d'ouverture/addition nucléophile de **I.26a** par 2,5 équivalents d'organolithiens commerciaux.

R	Rendement	Conversion	Produit	Rapport en diastéréoisomères
<i>n</i> -Bu	64 %	100 %	III.9	7 / 1
Me	73 %	97 %	III.10	4 / 1
Ph	67 %	92 %	III.11	6 / 1

Les rendements obtenus sont moyens par rapport au taux de conversion ce qui signifie donc que, soit une partie du produit de départ est détruite lors de la réaction, soit la totalité du produit de départ est transformée en aldéhyde mais ce dernier n'est pas complètement alkylé par l'organolithien présent.

Afin de vérifier cette dernière hypothèse, nous avons recherché la présence de l'aldéhyde dans le milieu réactionnel. Après 8 heures de réaction en présence de 2,5 équivalents de *n*-Butyllithium, nous avons introduit dans le milieu réactionnel deux équivalents de benzyloxyamine hydrochlorée et du tamis moléculaire 4Å, afin de piéger l'aldéhyde éventuellement présent (*Schéma III.10*, *Tableau III.2*). Le brut réactionnel est traité puis purifié sur colonne de silice, trois types de produits sont isolés : des traces de produit de départ **I.26a**, les diastéréoisomères produits d'ouverture / addition nucléophile **III.9** et l'oxime **II.71**. Les rendements et le rapport en différents produits sont détaillés dans le *Tableau III.2*. Le taux de conversion ainsi que le rendement en produit d'alkylation

restent similaires à ce que nous avons précédemment décrit. Cependant cette expérience révèle la présence d'aldéhyde n'ayant pas réagi avec le *n*-butyllithium.

Schéma III.10.

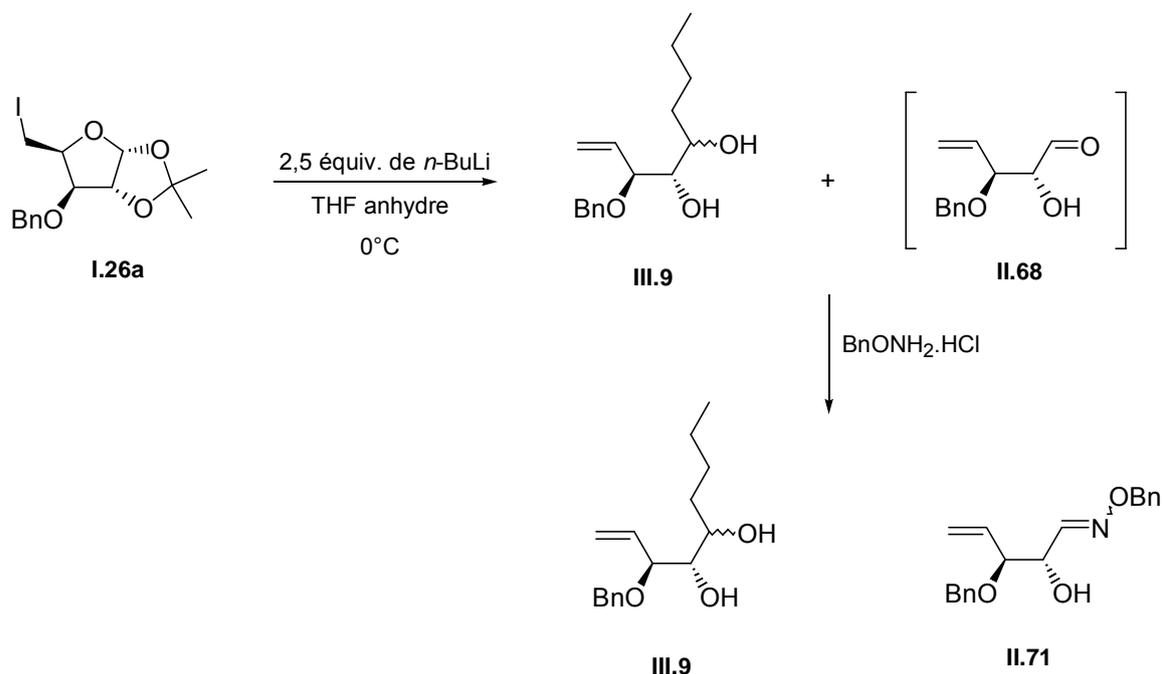
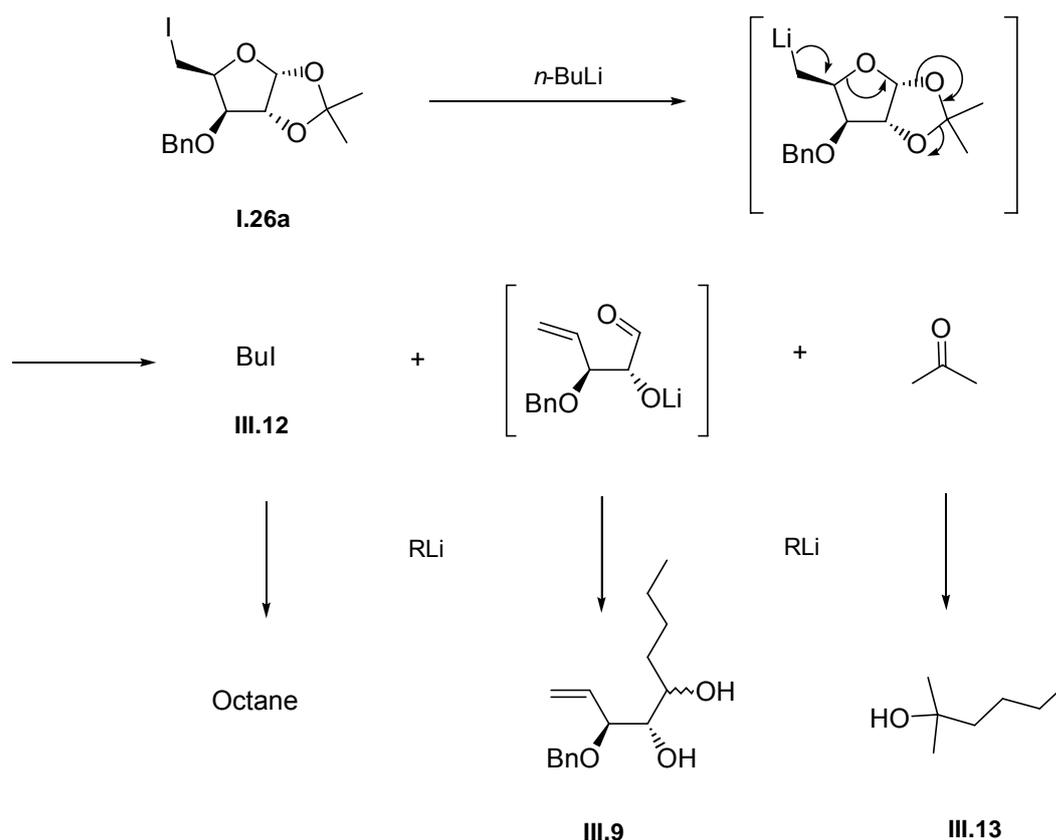


Tableau III.2

Taux de conversion	Rendement global	Rendement en produits d'addition III.9	Rendement en oxime II.71	Rapport III.9 / II.71
98 %	81 %	66 %	15 %	81 / 19

L'addition nucléophile du *n*-BuLi sur l'aldéhyde néo-formé semblait jusqu'à présent immédiate. Comment, alors, expliquer la présence en fin de réaction d'aldéhyde n'ayant pas réagi alors qu'un excès de *n*-BuLi était présent en solution. L'hypothèse proposée est que, lors de l'ouverture de l'iodosucrose **I.26a**, deux autres électrophiles sont formés en plus de l'aldéhyde **II.68**. En effet, l'échange halogène-métal de l'iode par le *n*-butyllithium implique la formation d'un équivalent d'iodure de butyle et l'élimination du groupement anomérique celle d'un équivalent d'acétone (*Schéma III.11*).

Schéma III.11



Il est évident que l'acétone sera moins sensible à une addition nucléophile que l'aldéhyde **II.68**. De plus, nous ne retrouvons pas dans le milieu réactionnel de composé **III.13** correspondant à l'alkylation de l'acétone par le *n*-BuLi. Le couplage de l'iodure de butyle et du *n*-BuLi conduit à la formation d'octane difficilement repérable dans le milieu réactionnel. La consommation d'une partie du *n*-BuLi par cet électrophile (iodure de butyle) expliquerait le fait que de l'aldéhyde soit retrouvé (sous forme d'oxime) en fin de réaction.

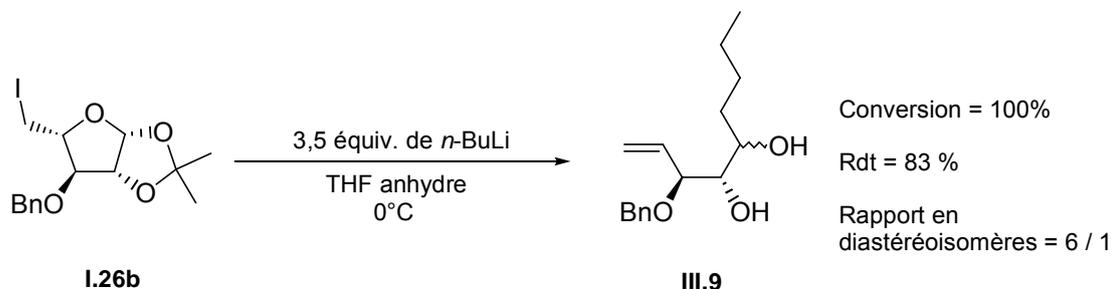
En augmentant la quantité de lithiens à 3,5 équivalents, les taux de conversion sont toujours quantitatifs et les rendements ont été effectivement largement améliorés (*Tableau III.3*). Nous avons donc mis au point et optimisé la formation des composés **III.9**, **III.10** et **III.11** directement à partir du composé **I.26a** par une réaction domino d'ouverture / addition nucléophile.

Tableau III.3 : Conversion, rendement et rapport diastéréoisomérique obtenus lors de la réaction d'ouverture/addition nucléophile de I.26a par 3,5 équivalents d'organolithiens commerciaux.

R	Conversion	Rendement	Produit	Rapport en diastéréoisomères
<i>n</i> -Bu	100%	88%	III.9	7 / 1
Me	99%	90%	III.10	4 / 1
Ph	98%	90%	III.11	6 / 1

Cette réaction, une fois optimisée, a été testée sur le substrat épimère **I.26b**. (*Schéma III.12*) Avec 3,5 équivalents de *n*-BuLi, l'iodure **I.26b** est transformé en produit d'ouverture / addition nucléophile **III.9** avec un taux de conversion total, un rendement de 83 % et un rapport en diastéréoisomères de 6/1.

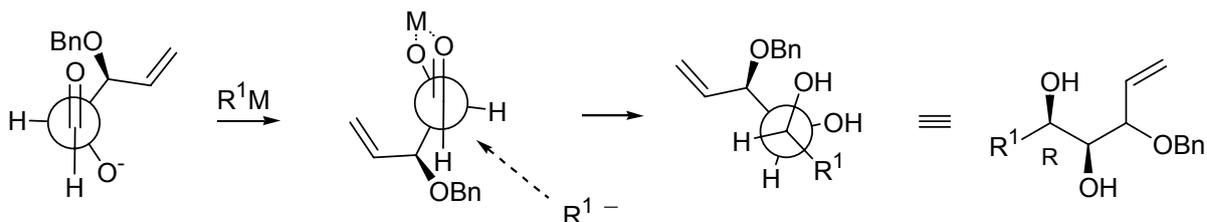
Schéma III.12 : Ouverture de I.26b par le n-Butyllithium.



D'après la RMN ^1H , les diastéréoisomères majoritaires sont identiques dans le cas des réactions d'ouverture / addition des composés **I.26a et b**. Les résultats obtenus sont donc similaires quel que soit l'épimère utilisé.

Cette réaction domino d'ouverture/addition nucléophile a, comme nous l'avons vu, été justifiée par la possible chélation du lithium avec l'alcoolate formé et l'oxygène de la fonction aldéhyde. Le diastéréoisomère majoritaire supposé obtenu lors de ces réactions domino peut donc être envisagé suivant un modèle Cram-chélaté (*Schéma III.13*). Suivant ce modèle, le carbone asymétrique néoformé aura une configuration absolue R.

Schéma III.13 : Modèle Cram-chélaté



Les deux diastéréoisomères des adduits **III.9**, **III.10** et **III.11** n'ayant pas été séparés, cette stéréochimie n'a, pour l'instant, pas pu être expérimentalement prouvée.

II. Extension de la méthode à l'emploi d'organomagnésiens.

Les résultats précédents nous ont amené à considérer l'action d'organomagnésiens dont beaucoup de représentants sont commercialement disponibles. Nous avons d'abord vérifié la faisabilité de la réaction avec le magnésien allylique avant de l'optimiser et de l'étendre à d'autres réactifs.

Dans un premier temps, la réaction a été tentée avec 2,8 équivalents de bromure d'allylmagnésium commercial, dans l'éther anhydre (*Schéma III.14*). Les résultats expérimentaux sont détaillés dans le *Tableau III.4*. Bien que ne permettant que de faibles taux de conversion (44 %) et rendement (33 %), cette expérience montre la faisabilité de la réaction domino : ouverture / addition nucléophile en présence d'organomagnésiens. L'emploi d'organomagnésiens devrait donc nous permettre d'augmenter la variété de groupements R potentiels. Cette réaction a été de nouveau tentée mais cette fois-ci avec 4 équivalents (*Tableau III.4*) sans obtenir un taux de conversion total. Ce dernier a pu être optimisé en utilisant 5,5 équivalents. Comme dans le cas des lithiens, cette réaction nécessite donc un excès significatif de réactif organométallique. Le rapport en diastéréoisomères 6 / 1 reste constant.

Schéma III.14 : Ouverture de I.26a par des organomagnésiens commerciaux.

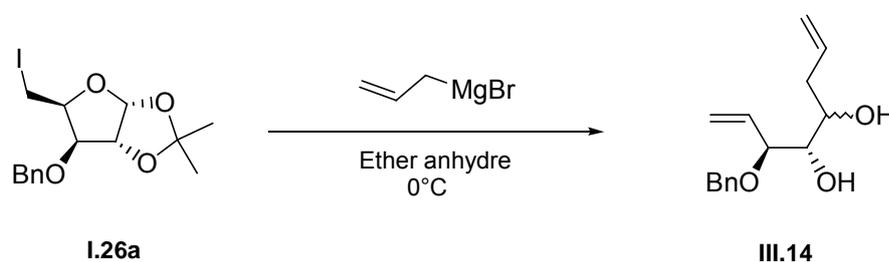


Tableau III.4 : Influence du nombre d'équivalents d'organomagnésien sur la conversion et le rendement de la réaction d'ouverture/addition nucléophile de I.26a par le bromure d'allylmagnésium.

Nombre d'équivalents de bromure d'allyl magnésium	Conversion	Rendement	Rapport en diastéréoisomères
2,8	44 %	33 %	6 / 1
4	78 %	69 %	
5,5	98 %	91 %	

Après optimisation, cette réaction d'ouverture / addition nucléophile a été étendue à l'emploi d'autres organomagnésiens commerciaux. Les résultats sont énumérés dans le *Tableau III.5*. Les taux de conversion sont presque totaux et les rendements vont de 87 à 92 %. Les rapports en diastéréoisomères sont identiques à ceux obtenus par réactions avec les organolithiens dans le cas des produits III.10 et III.11.

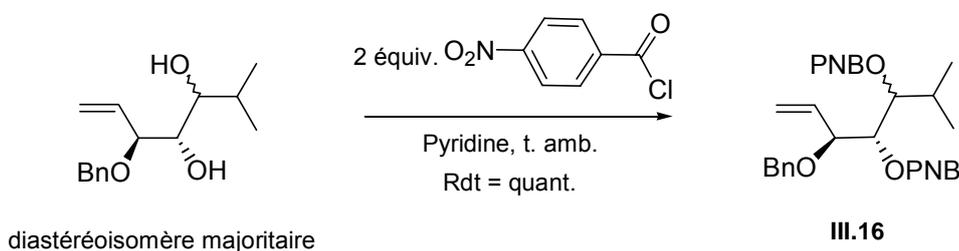
Tableau III.5 : Conversion, rendement et rapport diastéréoisomérique obtenus lors de la réaction d'ouverture/addition nucléophile de **I.26a** par 5,5 équivalents d'organomagnésiens commerciaux.

R	Rendements	Conversions	Produits	Rapport en diastéréoisomères
Me	88 %	94 %	III.10	4 / 1
Ph	87 %	95 %	III.11	6 / 1
	92 %	96 %	III.15	4 / 1

Il est intéressant de noter que le diastéréoisomère majoritaire reste le même que l'on forme les produits d'ouverture / addition **III.11** par action du Phényllithium ou du bromure de Phénylmagnésium sur l'iodure **I.26a** (déterminé par HPLC et en RMN ^1H). On peut donc encore supposer une diastéréosélectivité favorisant le composé R.

Nous sommes parvenus à isoler par, une méthode HPLC préparative, le diastéréoisomère majoritaire des produits d'ouverture / addition nucléophile **III.15**. Afin de vérifier sa configuration nous avons formé son dérivé **III.16** dont les deux hydroxyles libres sont estérifiés par du chlorure de paranitrobenzoyle. (*Schéma III.15*)

Schéma III.15



Les paranitrobenzoates recristallisent assez facilement. Les cristaux obtenus sont en cours d'analyse par Rayon X afin de déterminer la configuration de la molécule.

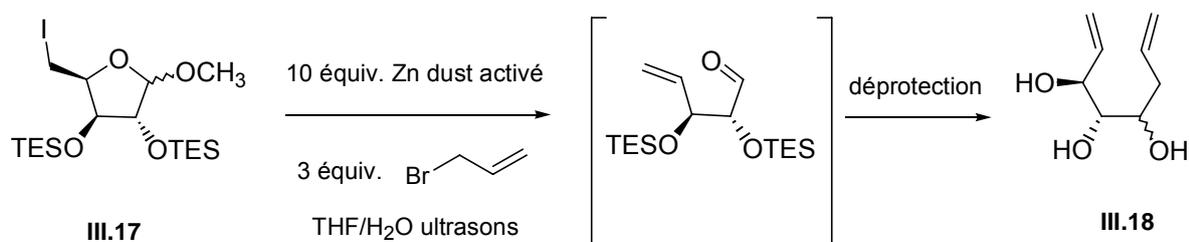
III. Organozinciques ?

Une réaction « one pot » ouverture / allylation d'un iodo-pentofuranose en présence de poussière de zinc activé et de bromure d'allyle, dans un mélange THF/H₂O, sous ultrasons, a déjà été décrite par Hyldtoft et Madsen ^{2b), 2c), 60} (*Schéma III.16*).

^{2b)} Poulsen, C. S., Madsen, R. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4441.

^{2c)} Hyldtoft, L., Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8444

Schéma III.16.



D'après les auteurs, le zinc activé permet, dans un premier temps, l'ouverture de l'iodofuranoside et donc la formation de l'aldéhyde. Dans un second temps, il forme avec le bromure d'allyle un organozincique qui réagit avec l'aldéhyde néo-formé pour donner les diènes correspondants avec d'excellents presque quantitatifs.

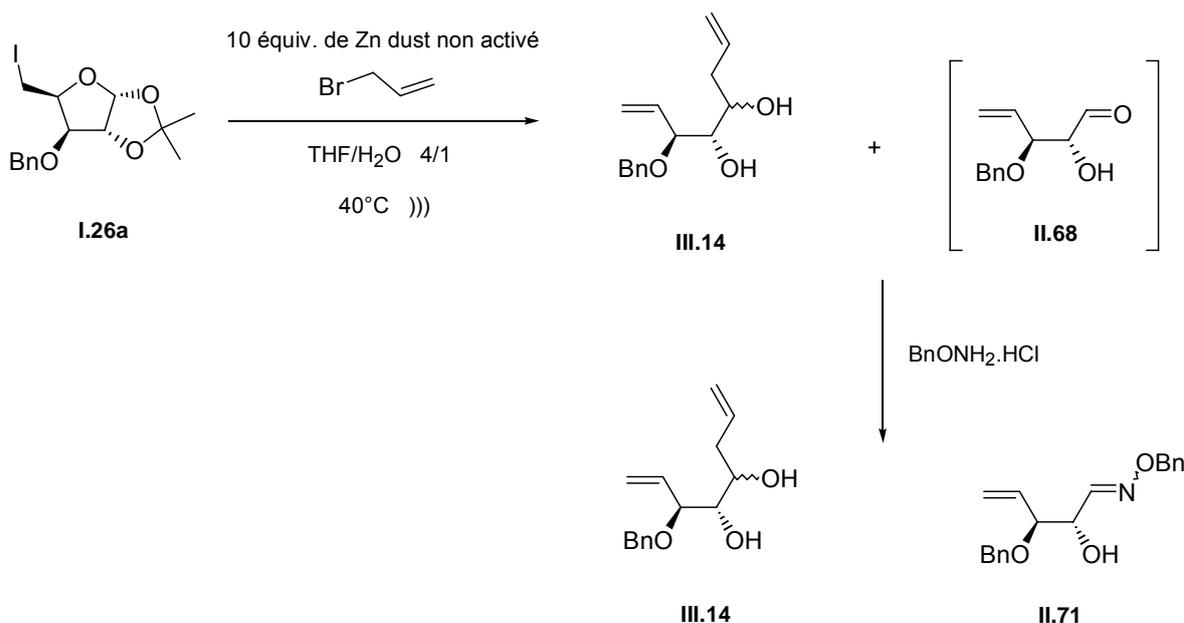
Au vue de nos résultats d'ouverture du cycle furanosique **I.26a** / addition nucléophile par action des organolithiens et des organomagnésiens, on peut se demander si, contrairement à l'interprétation de Madsen, l'ouverture de l'iodosucrose ne serait, en réalité, pas due à un échange Halogène-Métal par action du bromure d'allylzinc et non à l'ouverture réductrice grâce au zinc métallique. Par ailleurs, le substrat **I.26a**, se prêtant très bien à l'ouverture du cycle furanosique par échange Halogène-Métal par les organomagnésiens et les organolithiens et s'étant révélé tout à fait inerte vis à vis du zinc dans les conditions de l'expérience décrite ci-dessus, il nous a donc paru pertinent de reconsidérer la réactivité de ce dernier en présence de zinc et de bromure d'allyle.

Nous avons donc traité l'acétonide iodé **I.26a** avec trois équivalents de bromure d'allyle et 10 équivalents de zinc. Contrairement aux expériences précédentes, nous n'avons pas effectué d'activation préalable du zinc, la formation du bromure d'allylzinc ne l'exigeant pas.⁶⁸ Cette nuance dans les conditions expérimentales était susceptible de nous apporter des informations sur la possibilité d'ouverture directe du substrat **I.26a** par l'organozincique.

Après deux heures de réaction, le produit de départ a entièrement disparu. Comme dans le cas des organolithiens, le brut réactionnel est alors soumis à l'action de la benzyloxyamine hydrochlorée afin de convertir l'aldéhyde **II.68** en oxime **II.71** (*Schéma 17*).

⁶⁸ Knochel, P., Johnes, P. *Organozinc Reagents* Harwood, L. M., Moody, C.J. Eds, The Practical Approach in Chemistry series, Oxford University Press Inc., New York 1999

Schéma III.17



La réaction a été effectuée avec 3 puis avec 1,5 équivalents de bromure d'allyle dans un mélange THF/H₂O 4/1 (*Tableau III.6*). Quel que soit le nombre d'équivalents de bromure d'allyle introduit les taux de conversion sont bons.

Contrairement à ce que nous avons décrit lors de l'utilisation du *n*-butyllithium, les produits majoritairement obtenus lors de cette réaction ne sont pas les produits d'ouverture / addition nucléophile mais l'oxime **II.71** (et donc l'aldéhyde). Pour mémoire, lors de la réaction avec 2,5 équivalents de *n*-butyllithium, le rapport produit d'addition / oxime était de 81 / 19 alors qu'avec « 3 équivalents d'organozinciques », ce rapport est de 38 / 62 avec un rendement global de 90 %. (Il faut considérer que la totalité de l'aldéhyde n'est pas forcément transformée en oxime ce qui implique que les rapports produits d'addition / oxime sont peut être sous estimés.)

Le bromure d'allylzinc formé est, comme attendu, beaucoup moins réactif que les lithiens et les magnésiens vis à vis d'une addition nucléophile sur la fonction carbonyle néo-formée.

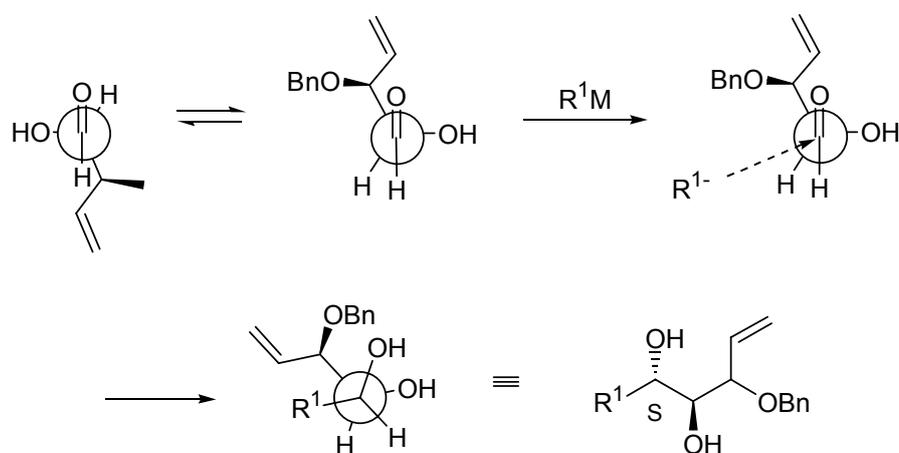
Au vu de ce résultat, nous avons tenté la réaction avec 1,5 équivalent de bromure d'allyle dans le but d'obtenir sélectivement l'aldéhyde sans produit d'addition. Dans ce cas, le taux de conversion est légèrement moins bon même après sept heures d'ultrasons. Cependant, nous assistons à une diminution du rendement en produit d'addition nucléophile alors que celui de l'oxime reste constant (de l'ordre de 60 %). Le rapport produit d'addition / oxime est de 27 / 73 respectivement.

Tableau III.6

Nombre d'équiv. de bromure	Taux de conversion	Rendement en produit d'addition III.14	Rendement en oxime II.71	Rapport III.14/II.71	Temps de réaction	Rapport en diastéréoisomères III.14
3	96 %	33 %	57 %	38 / 62	2 heures	2 / 3
1,5	88 %	22 %	58 %	27 / 73	7 heures	

Le rapport diastéréoisomérique des adduits d'ouverture / allylation obtenus lors de ces réactions est de 2 / 3. La sélectivité de cette réaction est faible et le diastéréoisomère majoritairement obtenu n'est plus le (R) mais le (S) supposé. Cette différence de stéréochimie peut être expliquée par la présence d'eau dans le milieu réactionnel. En effet, l'eau en solvatant le cation métallique, empêche la chélation par l'oxygène de la fonction aldéhyde. Le modèle d'état de transition envisageable pour expliquer la sélectivité n'est donc plus de type Cram-chélaté mais Felkin-Ahn (*Schéma III.18*).

Schéma III.18 : Modèle Felkin-Ahn



L'eau présente dans le milieu réactionnel est, d'après les travaux de Madsen, utile lors de la réaction d'ouverture de l'iodopentofuranose par le zinc réducteur. Dans notre cas, l'ouverture du cycle furanosique du composé **I.26a** ne s'est jusqu'à présent pas produite par action du zinc réducteur (**Chapitre II**). L'eau ne semble donc pas utile à notre réaction. Nous avons donc réitéré ces réactions dans les mêmes conditions mais cette fois dans du THF anhydre. Ces réactions ont été effectuées avec 3 équivalents puis 1 équivalent de bromure d'allyle (*Tableau III.7*).

Tableau III.7

Nombre d'équiv. de bromure d'allyle	Taux de conversion	Rendement en produit d'addition III.14	Rendement en oxime II.71	Rapport III.14 / II.71	Temps de réaction	Rapport en diastéréoisomère
3	97 %	48 %	41 %	54 / 46	2 heures	2 / 1
1	79 %	17 %	52 %	24 / 76	7 heures	

En présence de trois équivalents de bromure d'allyle et 10 équivalents de zinc, les taux de conversion sont excellents. Si on compare ces résultats avec ceux obtenus en présence d'eau, on remarque que le rendement en oxime a diminué (41 %). Ceci peut être expliqué par le fait que la présence d'eau diminue la quantité de bromure d'allylzinc en solution ce qui implique une diminution de l'addition nucléophile sur le carbonyle néo-formé.

La même réaction avec uniquement 1 équivalent de bromure d'allyle n'a pas permis un taux de conversion total (79 %). Le rendement en oxime est tout de même de 52 % et le rapport produit d'addition sur oxime reste intéressant (24 / 76).

Le rapport diastéréoisomérique n'est que de 2 / 1 mais cette fois, le carbone asymétrique néo-formé du diastéréoisomère majoritaire est de configuration R. Comme dans le cas de l'ouverture / allylation par le bromure d'allylmagnesium (le modèle suivi est celui de Cram-chélaté).

A ce stade, nos expériences nous indiquent que, dans les conditions où **I.26a** est réputé inerte vis à vis du zinc (pas d'activation du métal, milieu anhydre), la réaction d'ouverture se produit, avec l'alkylation partielle de l'aldéhyde formé. Ces résultats semblent contredire l'interprétation de Madsen et conforter l'idée d'une réaction d'échange Halogène-Métal préalable mettant en jeu l'organozincique. Pour le vérifier, nous avons examiné la réactivité de **I.26a** en absence totale de zinc. Le bromure d'allylzinc est tout d'abord formé par réaction entre le zinc métallique et le bromure d'allyle, puis les résidus de zinc ont été filtrés et le zincique formé a été dosé. Exactement 1,5 équivalent d'allylzinc est alors additionné sur le substrat **I.26a**, en milieu anhydre sous agitation magnétique, à 45 °C. Après sept heures d'agitation, aucun produit d'ouverture n'est retrouvé en solution. Le substrat reste inerte.

Les enseignements que nous pouvons tirer de ces différentes expériences sont :

- Le substrat **I.26a** restant inerte vis à vis du bromure d'allylzinc, l'hypothèse de Madsen évoquant une ouverture réductrice de l'halogénosucrose par le zinc métallique suivie d'une addition nucléophile du bromure d'allylzinc est finalement validée.

- L'activation du zinc n'est pas nécessaire car le bromure d'allylzinc qui se forme à la surface du métal semble suffire à son activation. Son rôle, et la façon dont cette activation se produit reste cependant à déterminer.
- Bien qu'incomplète, une certaine sélectivité pour la formation de l'aldéhyde a pu être atteinte dans ces conditions.

IV. Utilisation d'organométalliques particuliers : des lithiens α -silylés

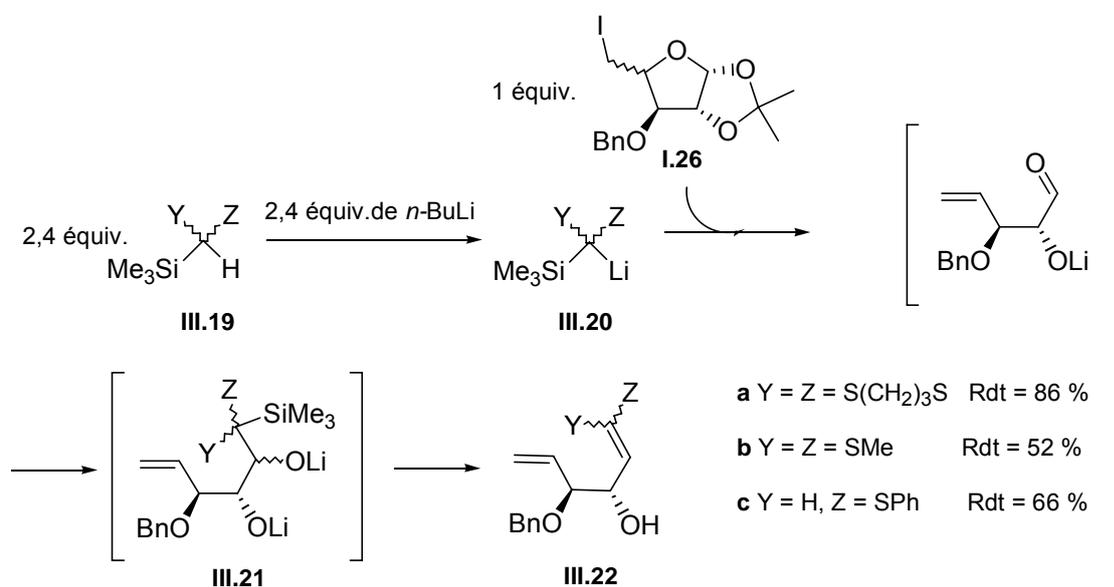
La méthode d'ouverture du cycle furanosique / addition nucléophile a été appliquée à des organométalliques α -silylés en vue d'accéder, *via* une réaction de Peterson, à des diènes 1,5 fonctionnalisés en une seule réaction à partir des dérivés de type **I.26**.

A. Formation de thioéther d'énol et de dithioacétals de cétène

Plus de deux équivalents de ces lithiens sont nécessaires à la réaction. Un équivalent sert à l'ouverture du substrat par attaque de l'iode. Un second s'additionne sur le carbonyle formé permettant la synthèse du composé **III.21** qui se transforme immédiatement en diène **III.22** par oléfination du type Peterson.

Avec 2,4 équivalents du 2-lithio-2-triméthylsilyl-1,3-dithiane **III.20a** nous avons formé le dithioacétal de cétène **III.22a** avec un rendement de 86 %. (*Schéma III.19*)

Schéma III.19 : Formation des diènes soufrés III.22 à partir du substrat I.26.



L'iodure épimère **I.26b** dérivé du L-arabinose a également été mis en présence du lithien **III.20a**. Le dithioacétal de cétène **III.22a** est facilement obtenu avec un rendement de 82 %. Une méthode d'accès à un unique composé diénique optiquement pur a pu être mise au point à partir, à la fois à partir du D-xylose et du L-arabinose. Ceci permet de présager la faisabilité de cette réaction sur un mélange des deux épimères.

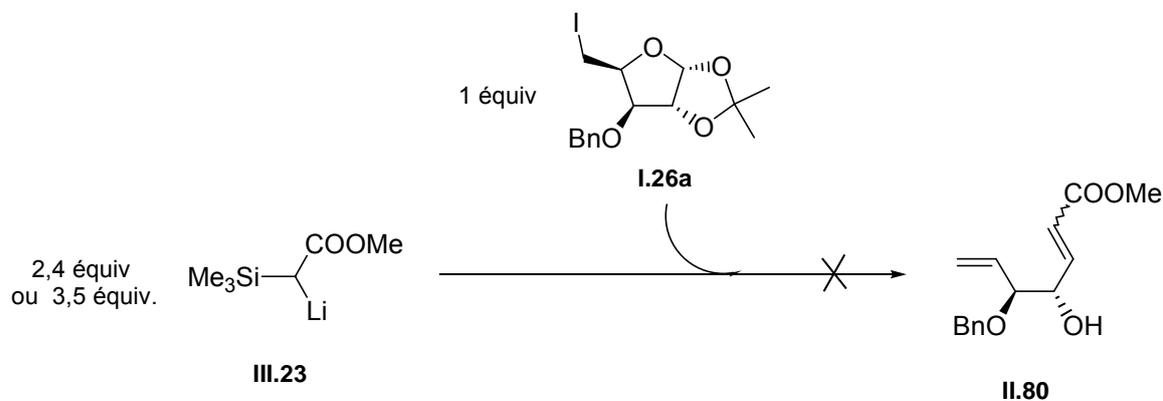
Au vu des excellents rendements de cette synthèse, quel que soit l'épimère de départ, nous avons, par la suite, décidé d'utiliser d'autres lithiens α -silylés afin de fonctionnaliser de diverses manières la double liaison Carbone-Carbone.

Cette transformation a donc été étendue à l'emploi de deux autres lithiens α -silylés soufrés **III.20b** et **c**. Les deux produits **III.22b** et **III.22c** sont formés avec des rendements de 52 et 66 % qui restent à optimiser.

B. Formation des diènes **II.80 et **II.81** par réaction d'ouverture / oléfination de Peterson.**

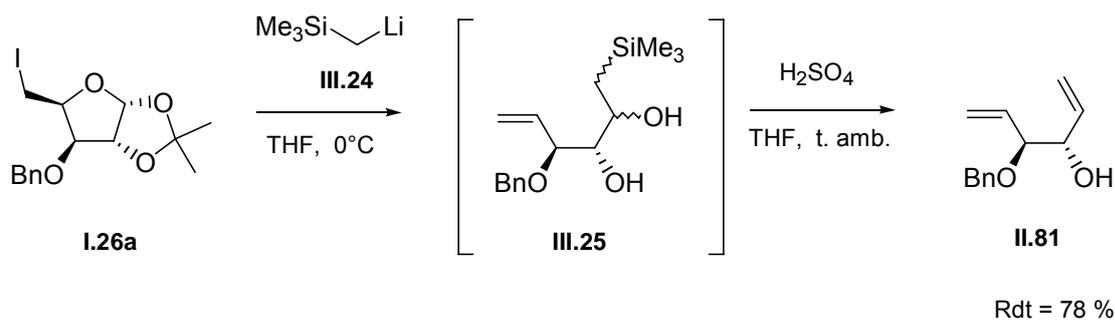
La synthèse du diène **II.80** a été décrite dans le **Chapitre II**. Elle nécessite 5 étapes et permet un rendement global de 38 % à partir du sucre iodé **I.26a**. Nous avons tenté de l'améliorer en appliquant la méthode d'ouverture / oléfination de Peterson (*Schéma III.20*). Le traitement de **I.26a** par 2,5 équivalents du lithien **III.23** (formé par action du LDA sur l'ester correspondant) n'a malheureusement pas conduit au diène attendu. Le produit de départ est retrouvé intact en fin de réaction ce qui signifie que l'échange iode-lithium nécessaire à l'ouverture du cycle est l'étape limitante.

*Schéma III.20 : Tentative de formation du diène **II.80** par réaction d'ouverture / oléfination de Peterson*



La synthèse du diène non substitué **II.81** avait échoué par réaction de Wittig sur l'aldéhyde **II.75** (**Chapitre II**). L'action de deux équivalents du lithien α -silylé **III.24** a permis la transformation de l'iodopentofuranose **I.26a** en produit d'ouverture addition nucléophile **III.25** avec un rendement de 69 % (*Schéma III.21*). Dans ce cas, la réaction d'oléfination ne se produit pas immédiatement. Un traitement acide est nécessaire pour former le diène à partir du diol **III.25**. Le rendement de cette réaction est quantitatif.

Schéma III.21 : Formation du diène **II.81** par réaction d'ouverture / oléfination de Peterson

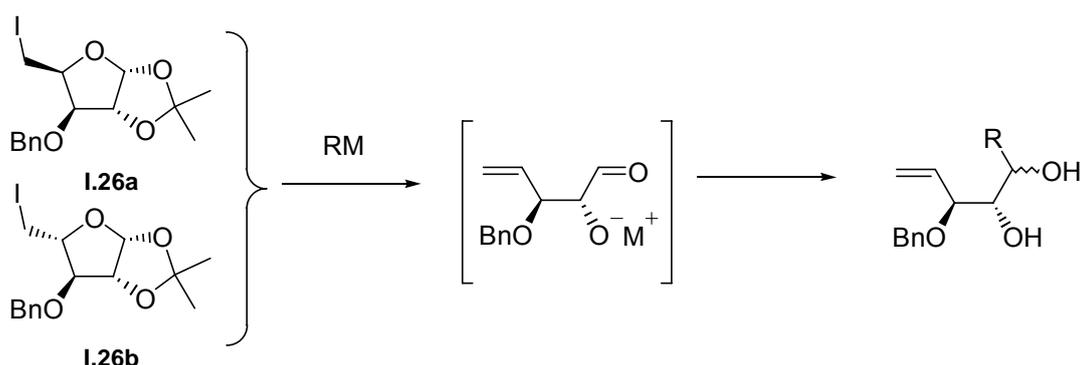


Cette transformation a ensuite été optimisée en augmentant le nombre d'équivalents de lithien à 2,4 et en éliminant l'étape de purification du diol. Le rendement global de la réaction, dans ce cas, est de 78 %.

V. Conclusion.

Ces travaux nous ont permis de découvrir et optimiser une réaction « one pot » d'ouverture de l'iodosucrose **I.26a** dérivé du D-xylose par des organolithiens et magnésiens suivie d'une addition nucléophile sur le carbonyle néo-formé (*Schéma III.22*). L'action du *n*-butyllithium sur le substrat **I.26b** épimère a montré que ce type de réaction d'ouverture / addition était faisable sur les deux épimères. Elle sera sans aucun doute réalisable sur un mélange des deux épimères et permettra la formation d'un unique synthon.

Schéma III.22



la même réaction « one pot », tentée avec le bromure d'allylzinc n'a pas permis l'ouverture de l'iodosucrose **I.26a**. Cependant, une réaction de ce même iodure, en présence de zinc métallique et de bromure d'allyle a abouti à l'ouverture du cycle furanosique permettant la formation majoritaire de l'aldéhyde et la formation de produits d'ouverture / allylation.

En conclusion, nous avons mis au point des réactions des iodures **I.26** avec les organométalliques assez complémentaires :

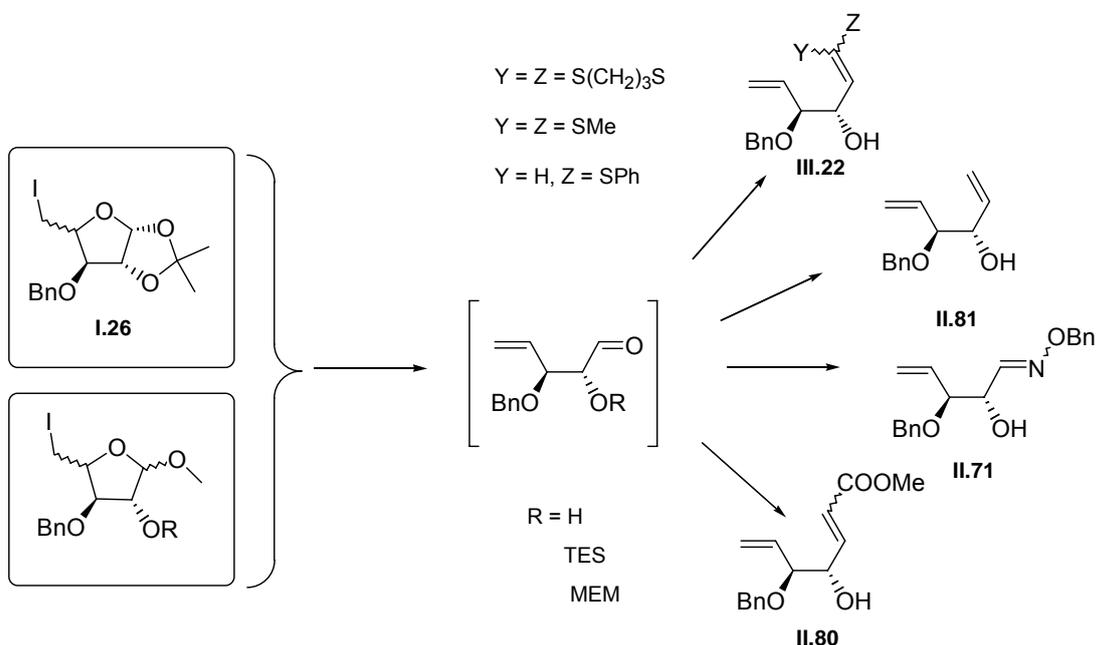
- Les organomagnésiens et les organolithiens permettent d'obtenir les adduits variés d'ouverture / addition nucléophile avec une diastéréosélectivité moyenne à bonne qu'il est possible de prédire par le modèle de Cram-chélaté (.configuration R du carbone asymétrique néo-formé).
- Le couple zinc / bromure d'allyle permet, quant à lui, la formation majoritaire de l'aldéhyde (selon les conditions opératoires suivies) et pourrait en modifiant la quantité de bromure d'allyle dans le milieu permettre la formation quantitative des produit d'addition en privilégiant la formation du diastéréoisomère S.

Cette réaction domino a été également exploitée avec des composés organométalliques particuliers : les lithiens α -silylés. Quatre composés bis insaturés ont pu être formés par cette méthode, en une seule étape, à partir de l'iodosucrose **I.26a** dérivé du D-xylose possédant une protection isopropylidène en 1,2.

Avant d'aborder le **Chapitre IV** concernant la formation des précurseurs et les tentatives de réactions radicalaires, nous résumerons dans le *Schéma III.23*, la totalité des composés bis-insaturés

obtenus que ce soit par l'intermédiaire de réaction d'ouverture par le zinc ou par l'emploi d'organométalliques.

Schéma III.23



- Les diènes soufrés sont obtenus directement à partir des iodosucres **I.26** par réaction d'ouverture / oléfination de Peterson. Ce type de réaction a été effectué à partir des deux dérivés épimères et pourra donc être adapté à un mélange des deux.

- Le diène non substitué **II.81** a également été synthétisé à partir de **I.26a** par une réaction d'ouverture / l'oléfination de Peterson achevée par un traitement acide.

Un essai de formation de ce diène avait été décrit lors du **Chapitre II** par réaction de Wittig sur l'aldéhyde **II.75** mais sans succès. Cette nouvelle synthèse apporte donc une complémentarité à ce que nous permettait le zinc.

- Le diène insaturé **II.80** a pu être formé par réaction de Wittig sur l'aldéhyde **II.75** protégé en position 2 par un triéthylsilyle, en 5 étapes, à partir du composé **I.26a**, avec un rendement global de 38 %. La protection de l'hydroxyle secondaire en position 2 est essentielle pour une réaction de Wittig efficace.

Cette synthèse devrait pouvoir s'adapter à des méthylsides protégés en position 2 dérivés de l'épimère **I.26b** issus du L-arabinose et donc à un mélange des deux épimères mais cela n'a, pour l'instant, pas été vérifié.

- L'oxime **II.71** a été synthétisée à partir de l'iodosucres **I.26b** par action du zinc puis de la benzyloxyamine avec un rendement global de 78 %. Cependant, cette méthode de formation n'est pas adaptable à l'épimère **I.26a**. A partir de ce dernier, cinq étapes ont été nécessaires pour former, *via* le méthylsides **II.73**, le produit **II.71** avec un rendement global de 43 %. La formation de cette oxime a ensuite été optimisée en travaillant sur un mélange des deux épimères **I.26a** et **I.26b**.

ces deux composés sont transformés en méthylosides puis ouverts par réaction avec le zinc métallique activé. L'aldéhyde unique résultant est alors transformé en oxime. Ces trois étapes permettent un rendement global de 85 % (déterminé en GC). L'étape de formation des méthylosides pourrait être évitée en optimisant la méthode de synthèse de l'aldéhyde **II.68** par des organozinciques ce qui permettrait d'accéder à l'oxime, en seulement deux étapes, directement à partir des composés **I.26**.

En résumé, quel que soit le procédé employé, plusieurs composés à double insaturation (cinq diènes et une benzyloxime) ont été préparés. Les fonctions hydroxyles en C-2 de ces composés seront, par la suite, modifiées en vue d'aborder les réactions radicalaires.

VI. Partie expérimentale.

Pour le traitement des réactifs et des solvants et les méthodes analytiques voir pp 47-48

A. Produits d'ouverture / addition nucléophile.

Dans le cas de réaction d'ouverture / addition nucléophile par les organolithiens et magnésiens, seuls les modes opératoires optimisés seront décrits.

Protocole général de la réaction d'ouverture / addition nucléophile par un organolithien.

L'iodosucrose (0,3 g, 0,77 mmol) est dissous dans 3 mL (4 mL / mmol) de THF fraîchement distillé puis maintenu sous argon. Le milieu est placé à 0°C et l'organolithien (3,5 équivalents, 2,7 mmol) est lentement additionné. Après disparition du produit de départ (CCM, Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 70/30), le milieu réactionnel est repris par 15 mL d'éther (20 mL / mmol) puis lavé par 2 mL d'une solution saturée de NH₄Cl et 2x2 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Purification : le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 70/30).

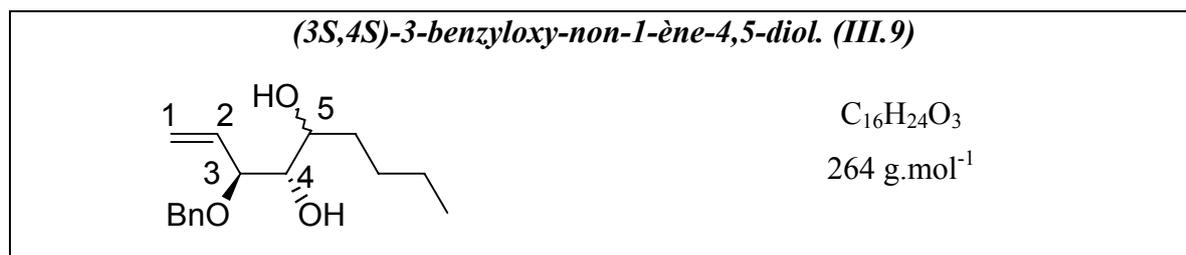
Protocole général de la réaction d'ouverture / addition nucléophile par un organomagnésien.

L'iodosucrose (0,3 g, 0,77 mmol) est dissous dans 3 mL (4 mL / mmol) d'éther fraîchement distillé puis additionné lentement sur une solution d'organomagnésien (5,5 équivalents, 4,24 mmol) à 0°C, sous argon. Après disparition du produit de départ (CCM Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 70/30), le milieu réactionnel est repris par 15 mL d'éther (20 mL / mmol) puis lavé par 2 mL d'une solution saturée de NH₄Cl et 2x2 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Purification : le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 70/30).

Protocole général de la réaction d'ouverture / addition nucléophile par un organozincique.

L'iodosucrose (0,1 g, 0,26 mmol) est dissout dans 1,5 mL de solvant (5 mL de THF anhydre sous argon ou un mélange THF/H₂O 4/1 / mmol selon le cas). On additionne ensuite le zinc non activé (10 équivalents, 2,6 mmol, 0,167 mg) puis le milieu réactionnel est placé sous ultrasons. On additionne ensuite le bromure d'allyle à la seringue. La température du bain est maintenue en dessous de 40°C durant toute la réaction. Après 8 heures de réaction, le zinc est filtré sur coton et les solvant sont évaporés. Le résidu n'est pas chromatographié, il est repris dans 4,2 mL de THF anhydre (16 mL / mmol) en présence de tamis moléculaire 4 Å. Le milieu réactionnel est placé sous argon et le chlorhydrate de benzylhydroxylamine 99% (2 équivalents, 0,52 mmol, 84 mg) est additionné portion par portion. Après 8 heures de réaction, le milieu réactionnel est filtré et le solvant est évaporé. Le brut est repris par 20 mL de dichlorométhane, lavé par 2 x 4 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification : le résidu est chromatographié sur colonne de silice

(Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 80/20). Le produit **II.71** est obtenu sous forme d'une huile jaune –orange et le produit d'addition **III.14** sous forme d'une huile légèrement jaune.



Ouverture de **I.26a** par le *n*-Butyllithium:

Le mélange des deux diastéréoisomères est obtenu sous forme d'une huile incolore. **Rdt** = 88 % Rapport diastéréoisomérique : 7 / 1 (rapport R/S) déterminé en HPLC et au niveau des protons H₄ en RMN ¹H.

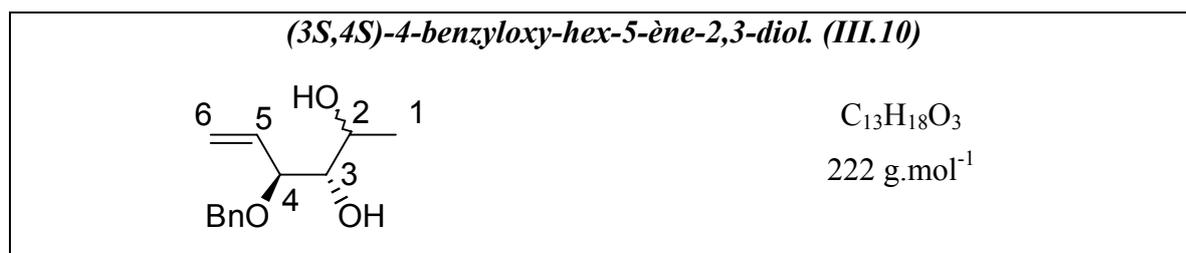
Infra-rouge : 3432 (F), 3083 (f), 3058 (f), 3017 (m), 2955 (F), 2930 (F), 2853 (F), 1378 (f), 1204 (m), 1055 (F), 1061 (F), 922 (m), 738 (m), 692 (m)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,37-7,26 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,86 (m, 1 H, CH_{éthyléniques}) ; 5,41-5,27 (m, 2H, CH_{éthyléniques}) ; 4,57 (m, 1 H, CH₂Ph) ; 4,32 (d, 1 H, J = 11,6 Hz, CH₂Ph) ; 3,87 (dd, 1 H, J = 7,5 Hz, J = 14 Hz, H₃) ; 3,58 (m, 1 H, H₅) ; 3,48 (m, 0,12 H, H₄ minoritaire) ; 3,40 (m, 0,88 H, H₄ majoritaire) ; 2,97 (bs, 1 H, OH) ; 2,97 (bs, 1 H, OH) ; 1,67-1,15 (m, 6H; CH₂) ; 0,92-0,89 (m, 3H, CH₃). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 138,1 (C_{q,aromatiques}) ; 135,4 (CH_{éthyléniques}) ; 129,0, 128,7, 128,6, 128,4, 127,5 (C_{aromatiques}) ; 121,1, 120,1 (CH_{2éthyléniques}) ; 82,6, 81,1 (C₄) ; 76,2, 75,5 (C₃) ; 73,2, 71,6 (C₅) ; 70,8, 70,6 (CH₂Ph) ; 34,3, 32,9, 28,4, 23,1 (CH₂), 14,5 (CH₃)

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₆H₂₄O₃+Na⁺] = 287,1623, Valeur expérimentale = 287,1631

Ouverture de **I.26b** par le *n*-Butyllithium:

L'iodosucrose **I.26b** (0,041 g, 0,10 mmol) est dissous dans 0,5 mL (5 mL / mmol) de THF fraîchement distillé puis maintenu sous argon. Le milieu est placé à 0°C et l'organolithien (3,5 équivalents, 0,35 mmol) est lentement additionné. La réaction est arrêtée après disparition totale du produit de départ. Le traitement et la purification sont identiques au protocole général. **Rdt** = 83 % Rapport diastéréoisomérique : 6 / 1 déterminé en HPLC.



Ouverture / addition nucléophile de **I.26a** par le méthyllithium :

Le mélange des deux diastéréoisomères est obtenu sous forme d'une huile légèrement jaune. **Rdt** = 90 % Rapport diastéréoisomérique : 4 / 1 (rapport R/S) déterminé par CPV (colonne polaire).

CPV : Programme de température : Température initiale : 150 °C, Montée en température 10 °C/minute jusqu'à 250 °C, Temps de rétention : Temps de rétention des deux diastéréoisomères

III.10 : majoritaire : 4,720 mn, minoritaire : 4,832 mn

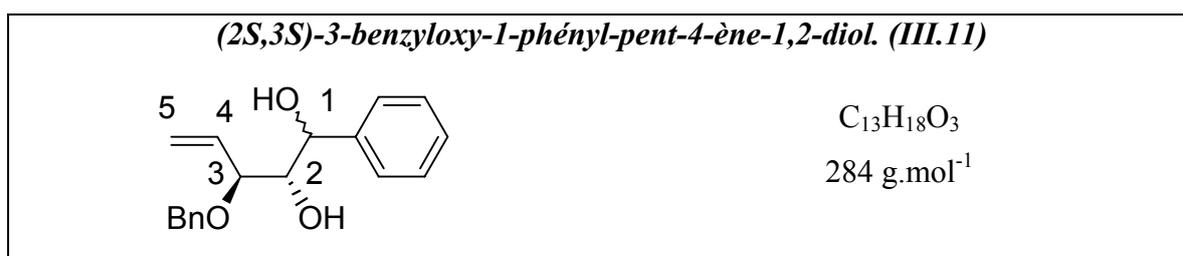
Infra-rouge : 3406 (F), 3078 (f), 3032 (f), 2960 (m), 2904 (F), 2838 (m), 1363 (m), 1071 (F), 922 (m), 738 (m), 702 (m)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,35-7,26 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,89 (m, 1H, CH_{éthylénique}) ; 5,42-5,33 (m, 2H, CH_{2éthyléniques}) ; 4,53 (d, 1H, J = 11,6 Hz, CH₂Ph) ; 4,31 (d, 1H, J = 11,7 Hz, CH₂Ph) ; 4,01-3,83 (m, 2 H, H₄, H₂) ; 3,32 (bs, 1 H, H₃) ; 2,86 (bs, 1 H, OH) ; 2,64 (bs, 1 H, OH) ; 1,13 (d, 3H, J = 10,3 Hz, CH₃). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 138,2 (C_{q,aromatiques}) ; 135,5, 135,4 (CH_{éthyléniques}) ; 129,1, 128,7, 128,6, 128,5, 128,2 (C_{aromatiques}) ; 120,9, 120,8 (CH_{2éthyléniques}) ; 82,2, 81,3 (C₃) ; 70,8 (C₄) ; 70,9 (C₂) ; 69,0, 68,0 (CH₂Ph) ; 23,5, 20,5 (CH₃)

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₃H₁₈O₃+Na⁺] = 245,1154, Valeur expérimentale = 245,1156

Ouverture / addition nucléophile de I.26a par le chlorure de méthylmagnésium :

Rdt = 88 % Rapport diastéréoisomérique : 4 / 1 déterminé en CPV (colonne polaire).



Ouverture / addition nucléophile de I.26a par le Phényllithium :

Le mélange des deux diastéréoisomères est obtenu sous forme d'une huile légèrement jaune.

Rdt = 90 % Rapport diastéréoisomérique : 6 / 1 (rapport R/S) déterminé en RMN ¹H au niveau des protons H₁.

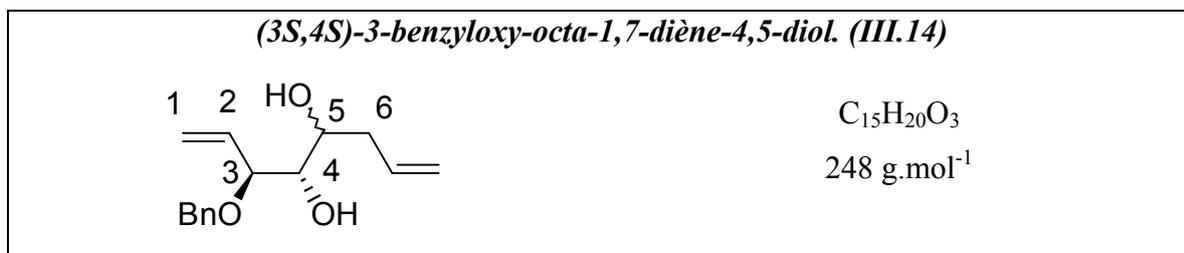
Infra-rouge : 3426 (F), 3083 (f), 3058 (m), 3022 (m), 2971 (f), 2909 (m), 2863 (F), 1204 (m), 1117 (F), 1055 (F), 1030 (F), 989 (F), 927 (m), 764 (m), 733 (m), 702 (F)

RMN ¹H (CDCl₃/D₂O, 250 MHz) δ ppm : 7,55-7,23 (m, 10H, H_{aromatiques}) ; 5,88 (m, 1H, CH_{éthylénique}) ; 5,39-5,20 (m, 2H, CH_{2éthyléniques}) ; 4,80 (d, 0,15 H, J = 5,6 Hz, H_{1minoritaire}) ; 4,70 (d, 0,85 H, J = 4,8 Hz, H_{1majoritaire}) ; 4,62 (d, 1H, J = 11,4 Hz, CH₂Ph) ; 4,29 (d, 1H, J = 11,5 Hz, CH₂Ph) ; 3,85 (m, 0,15 H, H_{3minoritaire}) ; 3,79 (dd, 0,85 H, J = 4,2 Hz, J = 7,9 Hz, H_{3majoritaire}) ; 3,61 (m, 1 H, H₂). **RMN ¹³C** (CDCl₃/D₂O, 62 MHz) δ ppm : 141,4, 138,2 (C_{q,aromatiques}) ; 135,4 (CH_{éthyléniques}) ; 129,1, 128,9, 128,7, 128,5, 128,3, 128,2, 127,1, 126,9 (C_{aromatiques}) ; 120,6 (CH_{2éthyléniques}) ; 80,8, 80,7 (C₂) ; 78,1, 76,7 (C₃) ; 74,3, (C₁) ; 71,0, 69,9 (CH₂Ph)

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₃H₁₈O₃+Na⁺] = 307,1310, Valeur expérimentale = 307,1304

Ouverture / addition nucléophile de I.26a par le chlorure de phénylmagnésium :

Rdt = 87 % Rapport diastéréoisomérique : 6 / 1 déterminé en RMN ¹H au niveau des protons H₁.



Ouverture / addition nucléophile de **I.26a** par le bromure d'allylmagnésium :

Le mélange des deux diastéréoisomères est obtenu sous forme d'une huile incolore. **Rdt** = 91 % Rapport diastéréoisomérique : 6 / 1 (rapport R/S) déterminé en RMN ¹H au niveau des protons du CH₂Ph et du H₃.

Infra-rouge : 3442 (F), 3068 (m), 3032 (f), 2976 (m), 2925 (F), 1199 (m), 1061 (F), 912 (m), 738 (m), 687 (m)

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,39-7,27 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,77 (m, 2H, CH_{éthyléniques}) ; 5,42-5,33 (m, 2H, CH_{éthyléniques}) ; 5,13-5,05 (m, 2H, CH_{éthyléniques}) ; 4,65 (m, 1 H, CH₂Ph) ; 4,37 (d, 0,15 H, J = 11,6 Hz, CH₂Ph) ; 4,32 (d, 0,85 H, J = 11,6 Hz, CH₂Ph) ; 4,02 (dd, 0,15 H, J = 4,1 Hz, J = 7,9 Hz, H₃ minoritaire) ; 4,07 (dd, 0,85 H, J = 6,3 Hz, J = 8,0 Hz, H₃ majoritaire) ; 3,68 (m, 1 H, H₅) ; 3,45 (m, 1 H, H₄) ; 2,95 (d, 1 H; J = 3,9 Hz, OH) ; 2,66 (m, 1H; OH) ; 2,29 (m, 2H, CH₂). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 138,2, 138,1 (C_{q,aromatiques}) ; 135,3, 135,2 (CH_{éthyléniques}) ; 129,1, 128,7, 128,6, 128,5, 128,1, 127,5 (C_{aromatiques}) ; 121,1, 120,2, 118,4, 118,2 (CH_{éthyléniques}) ; 82,8, 80,6 (C₄) ; 76,1, 74,9 (C₃) ; 72,0, 71,1 (C₅) ; 71,0 (CH₂Ph) ; 39,2, 38,1 (CH₂)

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₅H₂₀O₃+Na⁺] = 271,1310, Valeur expérimentale = 271,1315

Ouverture / addition nucléophile de **I.26a** par 10 équivalents de zinc métallique et du bromure d'allyle dans un mélange THF/H₂O :

Les résultats obtenus avec 3 équivalents (0,77 mmol, 93 mg, 67 μL) ou 1,5 équivalent de bromure d'allyle (0,38 mmol, 46 mg, 33 μL) sont détaillés dans le tableau suivant.

	conversion	rendement	Rapport III.14 / II.71	Rapport diastéréoisomérique (rapport R/S)
3	96 %	90 %	38 / 62	2 / 3
1,5	88 %	80 %	27 / 73	

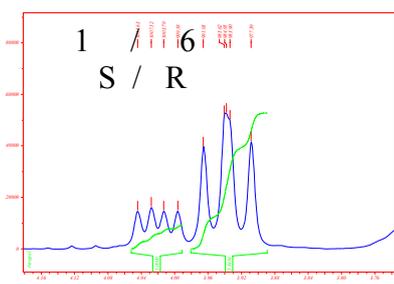
Ouverture / addition nucléophile de **I.26a** par 10 équivalents de zinc métallique et du bromure d'allyle dans le THF anhydre :

Les résultats obtenus avec 3 équivalents (0,77 mmol, 93 mg, 67 μL) ou 1 équivalent de bromure d'allyle (0,26 mmol, 31 mg, 22 μL) sont détaillés dans le tableau suivant.

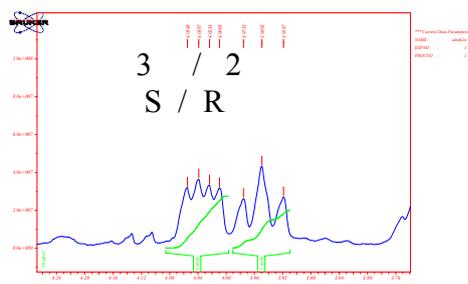
	conversion	rendement	Rapport III.14 / II.71	Rapport diastéréoisomérique (rapport R/S)
3	97 %	89 %	54 / 46	2 / 1
1	79 %	67 %	24 / 76	

Rapport diastéréoisomérique déterminé en RMN ¹H au niveau du proton H₃. Le diastéréoisomère majoritaire est inversé si l'on est en milieu anhydre ou non.

Protons H₃

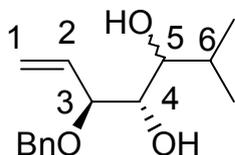


Ouverture / allylation par le bromure d'allylmagnésium
THF anhydre



Ouverture / allylation par le bromure d'allyl + 10 équivalents de zinc
THF / H₂O 4/1

(3*S*,4*S*)-3-benzyloxy-6-méthyl-hept-1-ène-4,5-diol. (**III.15**)



C₁₅H₂₂O₃

250 g.mol⁻¹

Ouverture / addition nucléophile de **I.26a** par le chlorure d'isopropylmagnésium :

Le mélange des deux diastéréoisomères est obtenu sous forme d'une huile incolore. **Rdt** = 92 % Rapport diastéréoisomérique : 6 / 1 déterminé en RMN ¹H au niveau des protons H₅, H₄ et H₃.

CPV : Programme de température : Température initiale : 150 °C, Montée en température : 10 °C/minute jusqu'à 250 °C, Temps de rétention des deux diastéréoisomères de **III.15** : 6,163 mn (les deux diastéréoisomères ont le même temps de rétention)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,38-7,27 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 6,05 (ddd, 0,15 H, J = 17,4 Hz, J = 10,1 Hz, J = 8,0 Hz, CH_{éthylénique} minoritaire) ; 5,80 (m, 0,85 H, CH_{éthylénique} majoritaire) ; 5,52-5,38 (m, 2H, CH_{2éthyléniques}) ; 4,64 (d, 0,85 H, J = 11,5 Hz, CH₂Ph) ; 4,65 (d, 0,15 H, J = 11,7 Hz, CH₂Ph) ; 4,35 (d, 0,85 H, J = 11,5 Hz, CH₂Ph) ; 4,33 (d, 0,15 H, J = 11,5 Hz, CH₂Ph) ; 4,07 (dd, 0,15 H, J = 7,8 Hz, J = 2,6 Hz, H₃ minoritaire) ; 4,05 (t, 0,85 H, J = 7,4 Hz, H₃ majoritaire) ; 3,75 (m, 0,15 H, H₅ minoritaire) ; 3,61 (dd, 0,85 H, J = 6,6 Hz, J = 3,6 Hz, H₅ majoritaire) ; 3,39 (dd, 0,15 H, J = 12,8 Hz, J = 6,4 Hz, H₄ minoritaire)

; 3,18 (t, 0,85 H, J = 7,5 Hz, H₄ majoritaire) ; 2,84 (d, 0,85 H; J = 3,6 Hz, OH) ; 2,57 (d, 0,15 H; J = 8,2 Hz, OH) ; 2,46 (d, 0,85 H; J = 7,5 Hz, OH) ; 2,25 (d, 0,15 H; J = 12,6 Hz, OH) ; 1,81 (m, 1H, CH(CH₃)₂) ; 0,99-0,87 (m, 6H, CH₃).

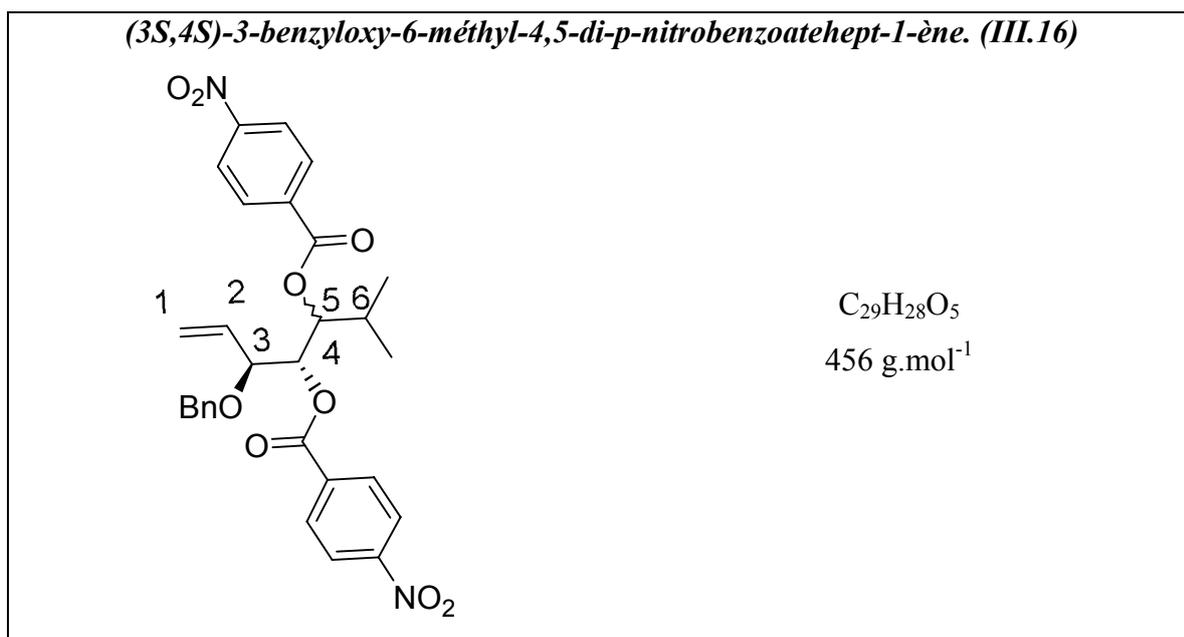
Les deux diastéréoisomères ont été séparés par HPLC préparative. Le diastéréoisomère majoritaire est obtenu pur sous forme d'une poudre blanche. (diastéréoisomère R)

Point de fusion : 59 °C

$[\alpha]_D^{23} = -4,3^\circ$ (c 0,6, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,33-7,29 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,77 (m, 1H, CH_{éthylénique}) ; 5,44-5,38 (m, 2H, CH_{éthyléniques}) ; 4,64 (d, 1 H, J = 11,4 Hz, CH₂Ph) ; 4,34 (d, 1 H, J = 11,4 Hz, CH₂Ph) ; 3,94 (t, 1 H, J = 6,9 Hz, H₃) ; 3,63 (m, 1 H, H₅) ; 3,18 (te, 1 H, J = 7,3 Hz, H₄) ; 2,88 (bs, 1 H; OH) ; 2,49 (d, 1 H; J = 7,2 Hz, OH) ; 1,81 (m, 1 H, CH(CH₃)₂) ; 0,97 (d, 3 H, J = 13,5 Hz, CH₃) ; 0,88 (d, 3 H, J = 13,5 Hz, CH₃). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 138,4 (C_{q,aromatiques}) ; 135,5 (CH_{éthyléniques}) ; 129,2, 128,6, 128,5 (C_{aromatiques}) ; 121,3 (CH_{2éthyléniques}) ; 83,4 (C₃) ; 76,6 (C₅) ; 73,1 (C₄) ; 71,1 (CH₂Ph) ; 31,9 (C(CH₃)₂), 19,6, 19,5 (CH₃)

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₅H₂₂O₃+Na⁺] = 273,1467, Valeur expérimentale = 273,1474



Le composé **III.15**_{majoritaire} (0,030 g, 0,12 mmol) est dissous dans 1 mL de pyridine fraîchement distillée (9 mL / mmol). Le milieu réactionnel est placé sous argon, à 0 °C et le chlorure de paranitrobenzoyle (2 équivalents, 0,24 mmol, 44 mg) est additionné. La réaction est ensuite ramenée à température ambiante et maintenue sous agitation jusqu'à complète disparition du produit de départ (suivi par CCM, Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle: 80 / 20). La pyridine est évaporée au maximum puis le résidu est repris dans 5 mL de dichlorométhane et lavé par 2x1 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification : Le composé **III.15**_{majoritaire} est recristallisé lentement à température ambiante dans un mélange éthanol/ hexane

1/9. On obtient des cristaux légèrement jaunes. (au vue de la très faible quantité de produit obtenu, le point de fusion n'a pas été effectué). L'analyse par Rayons X est actuellement en cours. 39 mg \Rightarrow **Rdt** = 72 %

RMN ^1H : (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm : 8,28-8,06 (m, 8H, $\text{H}_{\text{aromatiques}}$) ; 7,28-7,21 (m, 5H, $\text{H}_{\text{aromatiques}}$) ; 5,80 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{éthylénique}}$) ; 5,61 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz, $\text{CH}_2_{\text{éthyléniques}}$) ; 5,49 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, $\text{CH}_2_{\text{éthyléniques}}$) ; 5,43-5,33 (m, 2H, H_5, H_4) ; 4,66 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz, CH_2Ph) ; 4,30 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz, CH_2Ph) ; 4,06 (m, 1H, H_3) ; 1,95 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 0,98 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz, CH_3). **RMN ^{13}C** (CDCl_3 , 62 MHz) δ ppm : 164,4, 164,2 (CO) ; 156,4, 154,3 (CNO_2) ; 138,4, 137,3, 137,0 ($\text{C}_{\text{q,aromatiques}}$) ; 134,0 ($\text{CH}_{\text{éthyléniques}}$) ; 131,7, 131,5, 129,2, 128,8, 128,7, 124,5, 124,4 ($\text{C}_{\text{aromatiques}}$) ; 121,8 ($\text{CH}_2_{\text{éthyléniques}}$) ; 79,0 (C_3) ; 78,3 (C_5) ; 75,9 (C_4) ; 71,1 (CH_2Ph) ; 29,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 20,2, 17,9 (CH_3)

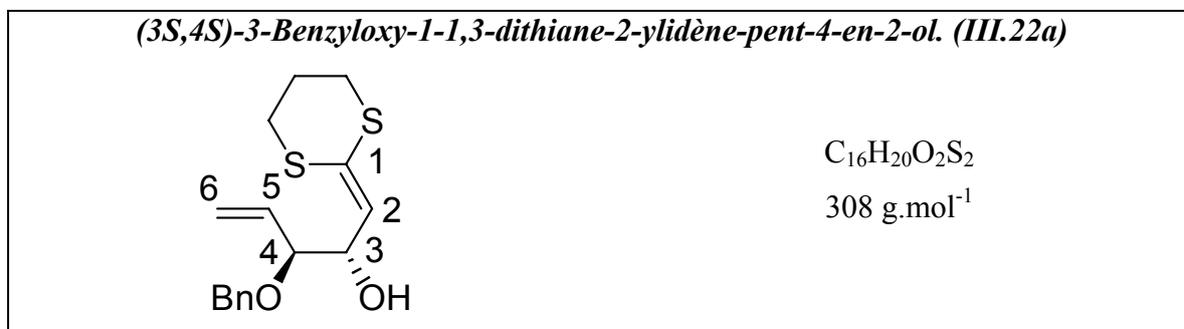
B. Produits d'ouverture / oléfination de Peterson.

1. Synthèse des diènes soufrés.

Protocole général de la réaction d'ouverture / Oléfination de Peterson par un organolithien α -silylé.

A une solution du silane **III.18** (2,4 équivalents, 1,85 mmol) dans 1,5 mL de THF anhydre (1,5 mL), sous argon, à 0°C, on additionne lentement du n-butyllithium (2,4 équivalents, 1,85 mmol). Après deux heures d'agitation à 0°C, une solution de l'iodosucré I.26 (0,3g, 0,77 mmol) dissous dans 1,5 mL de THF est lentement ajoutée.

Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante. Après disparition complète du sucre de départ (CCM Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 70/30), le milieu réactionnel est repris par 15 mL d'éther (20 mL / mmol) puis lavé par 2 mL d'une solution saturée de NH_4Cl et 2x2 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée. Purification : le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 75/25).

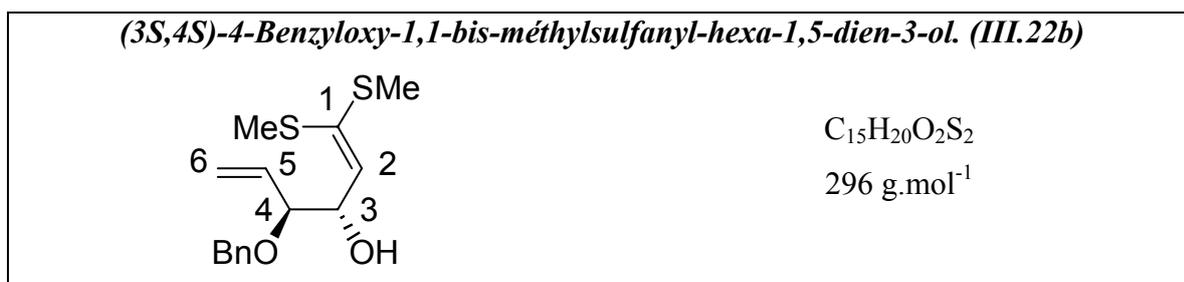


Le composé **III.22a** est obtenu sous forme d'une huile orange. **Rdt** = 86 %

$[\alpha]_D^{23} = +99$ (c 1,0, CHCl_3)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,38-7,26 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,85 (d, 1H, J_{2,3}= 4,1 Hz, H₂) ; 5,69 (m, 1H, CH_{éthylénique}) ; 5,37-5,26 (m, 2H, CH_{2éthyléniques}) ; 4,57 (d, 1 H, J = 11,7 Hz, CH₂Ph) ; 4,53 (t, 1 H, J = 8,3, Hz, H₃) ; 4,28 (d, 1 H, J = 11,7 Hz, CH₂Ph) ; 3,60 (t, 1 H, J = 7,5 Hz, H₄) ; 2,94-2,63 (m, 4H, CH₂), 2,00-1,95 (m, 2H, CH₂) **RMN ¹³C** (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 138,1 (C₁) ; 134,3 (C₂) ; 133,9 (C_{q,aromatiques}), 128,9 (C₅) ; 128,3, 127,8, 127,6 (C_{aromatiques}), 119,9 (CH_{2éthyléniques}) ; 83,4 (C₄) ; 70,6 (CH₂Ph) ; 70,5 (C₃) ; 29,4, 29,1, 24,4 (CH₂).

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₆H₂₀O₂S₂+Na⁺] = 331,0802, Valeur expérimentale = 331,0793

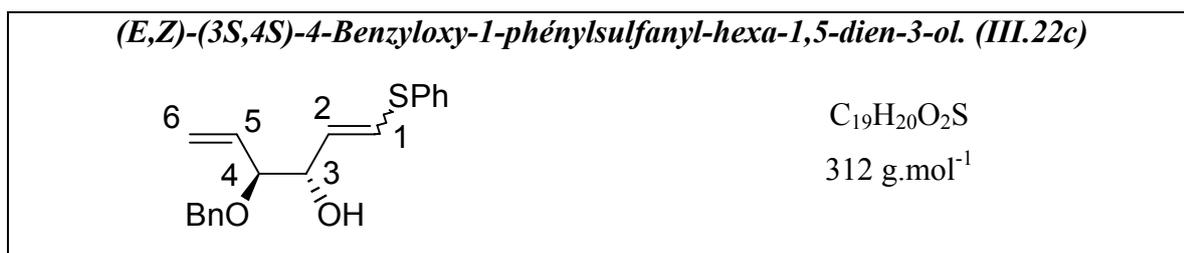


Le composé **III.22b** est obtenu sous forme d'une huile jaune. **Rdt** = 52 %

$\alpha]_D^{23} = +62$ (c 1,2, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,35-7,26 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,74 (m, 1H, CH_{éthylénique}) ; 5,66 (d, 1H, J_{2,3}= 8,5 Hz, H₂) ; 5,37-5,27 (m, 2H, CH_{2éthyléniques}) ; 4,79 (ddd, 1 H, J = 2,9 Hz, J_{3,4} = 7,0 Hz, J_{3,2} = 8,5 Hz, H₃) ; 4,68 (d, 1 H, J = 11,7 Hz, CH₂Ph) ; 4,38 (d, 1 H, J = 11,7 Hz, CH₂Ph) ; 3,72 (t, 1 H, J_{4,3} = 7,4 Hz, H₄) ; 2,84 (d, 1 H; J = 2,9 Hz, OH) ; 2,32 et 2,28 (2s, 6H, CH₃). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 138,3 (C₁), 134,8 (C₂), 134,5 (C_{qaromatique}), 129,3 (C₅), 129,2, 128,7, 128,4, 127,4 (C_{aromatiques}), 121,0 (CH_{2éthylénique}), 83,2 (C₄) ; 71,3 (C₃) ; 70,5 (CH₂Ph), 16,5 (CH₃).

SMHR : Valeur calculée pour [C₁₅H₂₀O₂S₂+Na⁺] = 319,0802, Valeur expérimentale = 319,0796



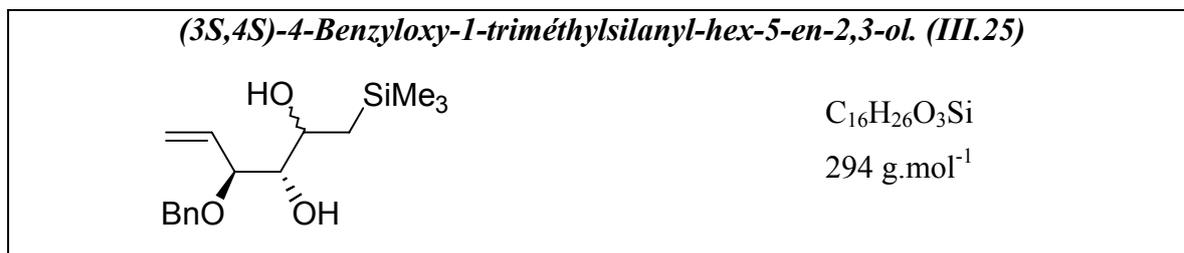
Le mélange des deux isomères **III.22c** est obtenu sous forme d'une huile jaune. **Rdt** = 66 %

Rapport Z/E ≈ 1/1

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,35-7,26 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 6,51 (d, 0,5H, J=15,1 Hz, H_{1Z}) ; 6,42 (d, 0,5H, J = 9,6Hz, H_{1E}) ; 5,88-5,67 (m, 2H, CH_{éthyléniques}) ; 5,42-5,32 (m, 2H, CH_{2éthyléniques}) ; 4,70 (d, 0,5H, J = 8,5 Hz, CH₂Ph) ; 4,66 (d, 0,5H, J = 8,6 Hz, CH₂Ph) ; 4,59 (m,1H, H₃) ; 4,41 (d, 0,5H, J = 9,7 Hz, CH₂Ph) ; 4,36 (d, 0,5H, J = 9,7 Hz, CH₂Ph) ; 3,77 (t, 0,5H, J = 7,7 Hz, H₄) ; 3,66 (t, 0,5H, J = 7,6 Hz, H₄) ; 2,84 (d, 1 H; J = 14,4 Hz, OH). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 194,9

(C₁) ; 138,4, 137,5 (C_q,aromatiques) ; 142,3, 135,5 (CH_{éthyléniques}) ; 129,5, 128,9, 128,8, 128,3, 128,1, 127,9, 127,6 (C_{aromatiques}) ; 119,8 (CH_{2éthyléniques}) ; 83,6 (C₄) ; 78,3 (C₃) ; 70,8 (CH₂Ph).

2. Cas du diène non substitué II.81.



Le mélange des deux diastéréoisomères **III.25** est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rdt = 69%

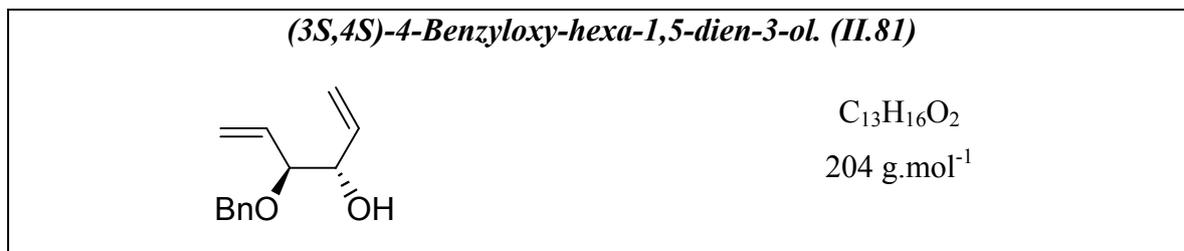
Programme de température : Température initiale : 80°C, Montée en température : 10°C/minute jusqu'à 250°C, Temps de rétention des deux diastéréoisomères : 13,943 minutes

Un diastéréoisomère minoritaire est très légèrement visible en RMN ¹H uniquement au niveau des protons CH₂Ph, H₄ et H₂. La diastéréoisométrie de cette réaction semble excellente. Les massifs ne sont pas définis et très faibles, ils seront donc négligés lors de la description du spectre proton. En ¹³C, les signaux n'indiquent qu'un seul diastéréoisomère.

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,38-7,27 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,95-5,78 (ddd, 1H, J_{5,4} = 7,9 Hz, J = 10,8 Hz, J = 16,8 Hz, CH_{éthylénique}) ; 5,43-5,32 (m, 2H, CH_{2éthyléniques}) ; 4,63 (d, 1 H, J = 11,6 Hz, CH₂Ph) ; 4,31 (d, 1 H, J = 11,6 Hz, CH₂Ph) ; 3,88 (dd, 1 H, J = 5,7 Hz, J_{4,5} = 8,0 Hz, H₄) ; 3,80 (ddd, 1 H, J=2,4 Hz, J_{3,2} = 5,7 Hz, J=8,2 Hz, H₃) ; 3,61 (dd, 1 H, J_{2,3} = 5,7 Hz, J = 2,5 Hz, H₂). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 138,4 (C_{quat.aromatiques}) ; 136,3 (CH_{éthyléniques}) ; 129,8, 129,3, 129,2 (C_{aromatiques}) ; 121,6 (CH_{2éthyléniques}) ; 83,1 (C₄), 78,7 (C₃), 70,5 (C₂) ; 71,6 (CH₂Ph), 23,9 (CH₂), 0,4 (CH₃)

Analyse élémentaire : Valeurs calculées : C : 65,31 % ; H : 8,84 %, Valeurs expérimentales : C : 65,05 % ; H : 9,03 %

Masse basse résolution : Valeur expérimentale pour [C₁₆H₂₆O₃Si+Na⁺] = 317,13



Le composé **III.25** (0,11g, 0,37 mmol) est dissous dans 4 mL de THF (11 mL/mmol). De l'acide sulfurique est additionné (80 µL) et le milieu est maintenu à température ambiante durant 48 heures. La disparition du produit de départ est suivie par CCM (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 70/30). Le solvant est ensuite évaporé. Le résidu est repris dans 20 mL de dichlorométhane

et lavé par une solution de NaHCO₃ jusqu'à pH neutre. La phase organique est ensuite lavée par 2x5 mL d'eau, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification : le résidu est chromatographié sur colonne de silice (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle 85/15). Le composé **II.81** est obtenu sous forme d'une huile incolore. 85 mg \Rightarrow **Rdt** = 100 %

Programme de température : Température initiale : 80°C, Montée en température : 10°C/minute jusqu'à 250°C, Temps de rétention du diène **II.81** : 9,251 minutes

$[\alpha_D]^{23} = +10$ (c 1,1, CHCl₃)

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,33-7,20 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,83-5,61 (m, 2H, CH_{éthyléniques}) ; 5,34-5,11 (m, 4H, CH_{2éthyléniques}) ; 4,57 (d, 1 H, J = 11,5 Hz, CH₂Ph) ; 4,29 (d, 1 H, J = 11,6 Hz, CH₂Ph) ; 3,99 (m, 1 H, H₄) ; 3,61 (t, 1 H, J = 7,8 Hz, H₃) ; 2,81 (bs, 1 H; OH). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 138,4 (C_{quat.aromatiques}) ; 136,7, 135,2 (CH_{éthyléniques}) ; 128,9, 128,5, 128,4, 128,3 (C_{aromatiques}) ; 120,7, 117,4 (CH_{2éthyléniques}) ; 84,5 (C₄), 75,2 (C₃) ; 71,0 (CH₂Ph)

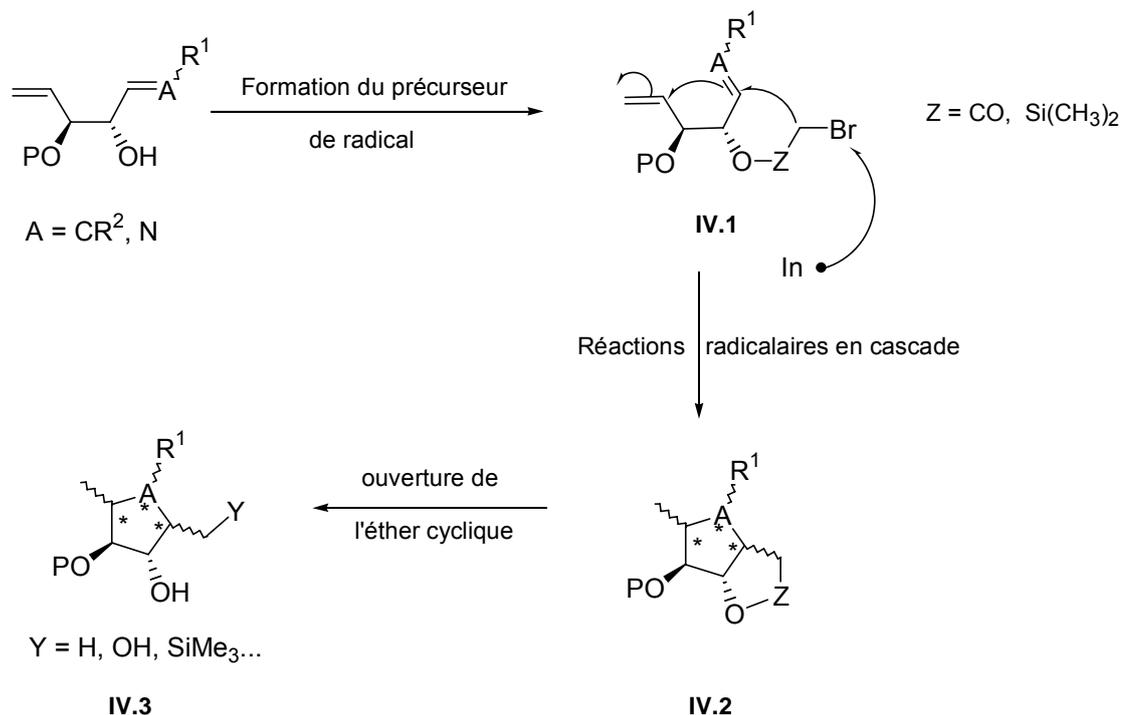
SMHR : Valeur calculée pour [C₁₃H₁₆O₂+Na⁺] = 227,1048, Valeur expérimentale = 227,1044

***Chapitre IV : Tentatives de
cyclisation radicalaire.***

Nous avons tenté d'utiliser les composés bis insaturés obtenus pour accéder, grâce à des réactions radicalaires intramoléculaires en cascade, à des structures cycliques analogues de sucres (carba ou iminosucres). Le chemin réactionnel envisagé pour former ces cyclopentanes ou les hétérocycles azotés polyfonctionnels est décrit dans le *Schéma IV.1*.

- Dans un premier temps, la fonction hydroxyle libre en C-2 sera transformée en un précurseur de radical halogéné du type **IV.1**.
- Puis, nous soumettrons ces substrats aux conditions de réactions radicalaires usuelles afin de tenter la cyclisation en cascade et la formation de cycles carbonés ou azotés.

Schéma IV.1



Deux précurseurs de radicaux en C-2 ont été envisagés : un bromoester ou un bromométhyl(diméthyl)silane. Nous verrons lors du rappel bibliographique que la connexion silylée présente l'avantage d'être facilement accessible et de permettre une grande variété de transformations ultérieures.

I. Bibliographie.

Les années 80, ont connu l'essor de la cyclisation par voie radicalaire. Outre les haloalcanes ou alcènes,⁶⁹ des réactions de cyclisation ont été développées à partir d'haloesters⁷⁰, d'haloamides⁷¹

⁶⁹ Stork, G., Mook, R., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4529. et références citées

⁷⁰ a) Curran, D. P., Chang, C. T., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3140.

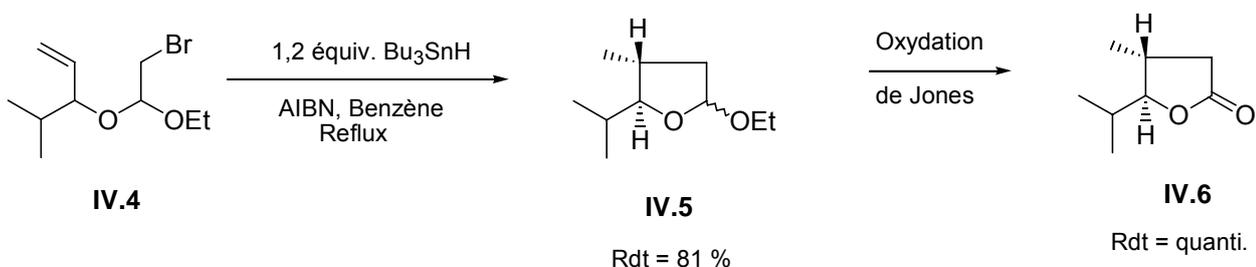
b) Hanessian, S., Di Fabio, R., Marcoux, J.-F., Prud'Homme, M., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3436.

c) Curran, D. P., Tamine, J. T., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2746.

d) Snider, B. B., McCarthy, B. A., *Tetrahedron* **1993**, 49, 9447.

et d'haloacétals⁷² vers la formation de lactones ou de lactames. Les travaux de Stork et Ueno concernant les haloacétals ont notamment permis de grandes avancées. Par exemple, le bromoacétal **IV.4** dérivé du vinylisopropylcarbinol, traité par l'hydruure de tributylétain en présence d'AIBN au reflux du benzène se transforme par voie radicalaire en acétal cyclique **IV.5**.⁷³ Ce dernier est ensuite oxydé par la méthode de Jones en lactone **IV.6**. (*Schéma IV.2*)

Schéma IV.2



Dès 1984, Nishiyama⁷⁴ et coll. mettent au point *via* une cyclisation radicalaire la synthèse stéréosélective de diols 1,3 à partir d'alcool allylique étherifié par le chlorure de (bromométhyl)diméthylsilyle. Ce type de chimie radicalaire utilisant un radical silylméthyle a ensuite connu une réelle impulsion,⁷⁵ en s'appuyant notamment sur deux travaux :

⁷¹ Nagashima, H., Wakamatsu, H., Ozaki, N., Ishii, T., Watanabe, M., Tajima, T., Itoh, K., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1682. et références citées

⁷² a) Ueno, Y., Chino, K., Watanabe, Moriya, O., M., Okawara, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564.
 b) Wakamatsu, T., Hara, H., Ban, Y., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 108.
 c) Ueno, Y., Moriya, O., Chino, K., Watanabe, M., Okawara, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1986**, 1351.
 d) Stork, G., Sher, P. M., Chen, H. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384.
 e) Srikrishna, A., Nagaraju, S., Sharma, G. V. R., *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1127.
 f) Hackmann, C., Schäfer, H. J., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4373.
 g) Montchamp, J. L., Peng, J., Frost, J. W., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6999.
 h) Salom-Roig, X. J., Dénès, F., Renaud, P., *Synthesis* **2004**, *12*, 1903 et références citées.

⁷³ Stork, G., Mook, R., Scott A. Biller, Jr., Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741.

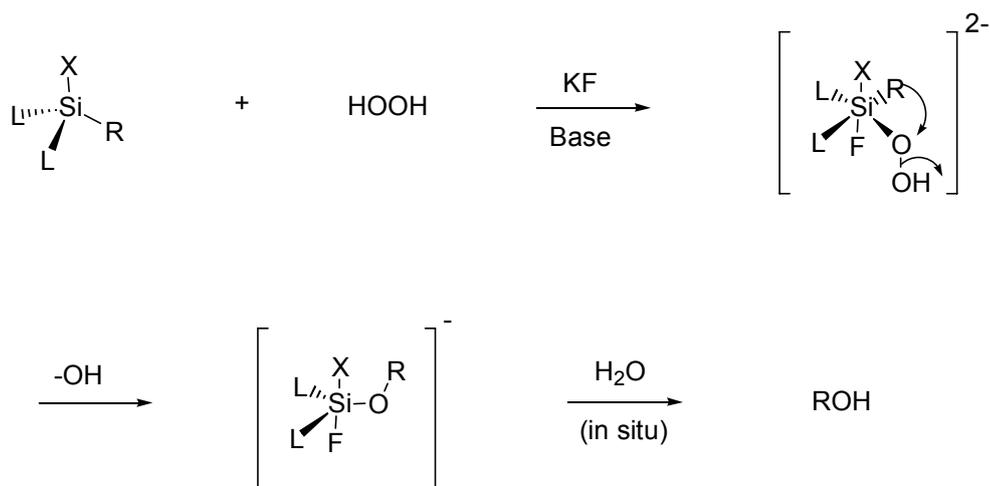
⁷⁴ Nishiyama, H., Kitajima, T., Matsumoto, M., Itoh, K., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2298.

⁷⁵ a) Stork, G., Sofia, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6826.
 b) Koreeda, M., George, I. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8098.
 c) Kurek-Tyrlik, A., Wicha, J., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4001.
 d) Stork, G., Mah, R., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *30*, 3609.
 e) Majetich, G., Seop Song, J., Ringold, C., Nemeth, G. A., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *31*, 2239
 f) Kurek-Tyrlik, A., Wicha, J., Zarecki, A., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3484.
 g) Majetich, G., Seop Song, J., Ringold, C., Nemeth, G. A., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3973.
 h) Koreeda, M., Visger, D. C., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6603.
 i) Matsumoto, K., Miura, K., Oshima, K., Utimoto, K., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7031.
 j) Mayon, P., Chapleur, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3703.
 k) Augustyn, K., Rozensli, J., Van Aerschot, A., Busson, R., Claes, P., Herdewijn, P., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1189.

- Wilt et coll., dès 1981,⁷⁶ ont démontré que l'abstraction d'halogène s'effectue beaucoup plus facilement avec les α -halosilanes qu'avec leurs analogues carbonés et que les radicaux résultants sont beaucoup plus stables.

- Tamao et coll., en 1983,⁷⁷ ont obtenu, par le clivage oxydant de la liaison Carbone – Silicium avec rétention de configuration, l'alcool correspondant. Cette transformation s'effectue en présence d'un mélange : eau oxygénée 30 %, fluorure de potassium et d'une base. (*Schéma IV.3*)

Schéma IV.3



Les premiers travaux de Nishiyama, dans ce domaine, ont débuté sur le 3-phénylprop-2-èn-1-ol **IV.7** transformé en éther silylé correspondant **IV.8** par réaction avec le chlorure de (bromométhyl)diméthylsilyle. (*Schéma IV.4*) Ce dernier, par action de l'hydruure de tributylétain, conduit *via* un radical du type hexényle à la formation de l'éther silylé cyclique **IV.9** qui est ouvert pour former le diol **IV.10** par simple oxydation de Tamao ou le composé **IV.11** par réaction de désilylation de l'oxygène précédant une oxydation de Tamao.

l) Fensterbank, L., Malacria, M., Sieburth, S., *Synthesis* **1997**, 8, 813 et références citées.

m) Fujiwara, Y., Yamato, T., Bando, T., Shishido, K., *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, 8, 2793.

n) Carrol, G. L., Allan, A. K., Schwaebe, M. K., Little, R. D., *Org. Lett.* **2000**, 2, 2531.

o) Gentric, L., Hanna, I., Ricard, L., *Org. Lett.* **2003**, 5, 1139.

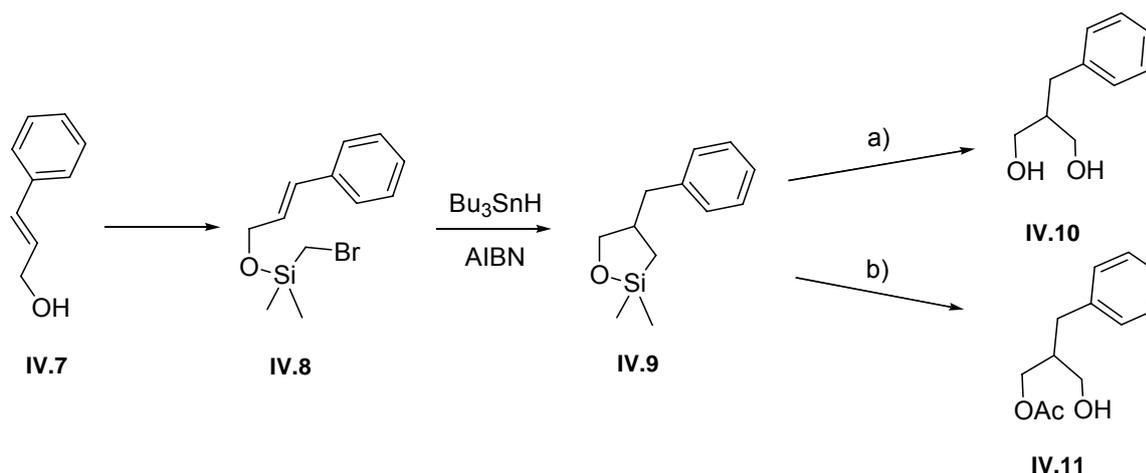
⁷⁶ Wilt, J. W., Belmonte, F. G., Zieske, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5665.

⁷⁷ a) Tamao, K., Ishida, N., Tanaka, T., Kumada, M. *Organometallics* **1983**, 2, 1694.

b) Tamao, K., Ishida, N., Ito, Y., Kumada, M. *Org. Synth.* **1990**, 69, 96.

c) Jones, G. R., Landais, Y., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 7599.

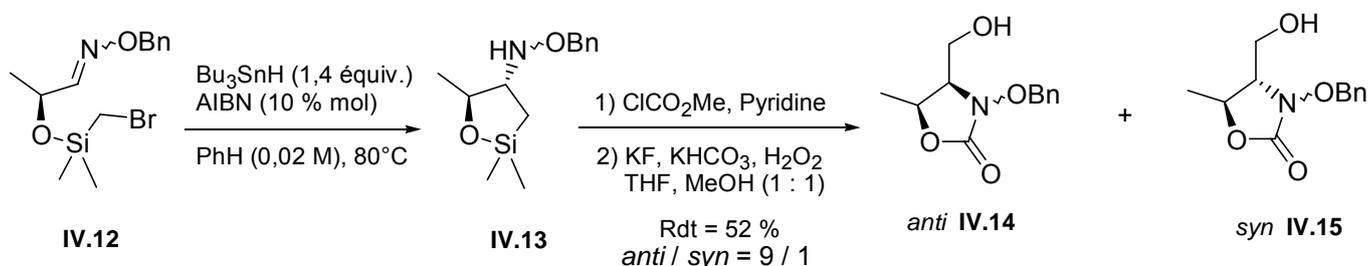
Schéma IV.4



a) oxydation de Tamao b) KF, Ac₂O puis oxydation de Tamao

Des travaux plus récents⁷⁸ montrent que ce type de cyclisation radicalaire est également possible sur des composés du type éther d'oxime. (Schéma IV.5) Le substrat IV.12 en présence de Bu₃SnH et d'AIBN cyclise pour former l'éther silylé IV.13. L'azote est acylé puis une oxydation de Tamao permet l'élimination de la connexion silylée et la formation d'un diol dont un des hydroxyles réagit immédiatement avec l'ester pour former les oxazolidinones IV.14 et IV.15 avec un rendement global de 52 %.

Schéma IV.5



A. Régio et diastéréosélectivité des cyclisations radicalaires.

Lors de la cyclisation radicalaire de ce type de composés, chaque carbone de la double liaison est un possible site d'attaque. La cyclisation prédominante s'effectue selon le mode 5-*exo* (Règle de Baldwin). Cependant, une étude de Wilt et coll.⁷⁹ concernant la cyclisation de silahex-5-èn-1-yl α ou β , montre que contrairement à leurs analogues carbonés, ces substrats ne répondent pas

⁷⁸ a) Friestad, G. K. *Org. Lett.* **1999**, 9, 1499.

b) Friestad, G. K., Massart, S. E., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 863.

⁷⁹ a) Wilt, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5251.

b) Wilt, J. W. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3979.

c) Wilt, J. W., Lutztyk, J., Peeran, M., Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 281.

toujours à cette règle. La longueur de la liaison Silicium-Carbone a été évoquée pour justifier cette différence de réactivité.

L'étude de Nishiyama⁷⁴ et coll. (*Schéma IV.6*, *Tableau IV.1*) a montré que le résultat de la cyclisation dépend de la géométrie de la molécule et notamment de la présence de substituants sur la fonction éthylénique ou en α de cette dernière. Dans le cas où aucun substituant ne se trouve en position terminale de la double liaison, une cyclisation *6-endo* est possible entraînant la formation en quantité minoritaire des diols 1,4 **IV.19**.

Schéma IV.6

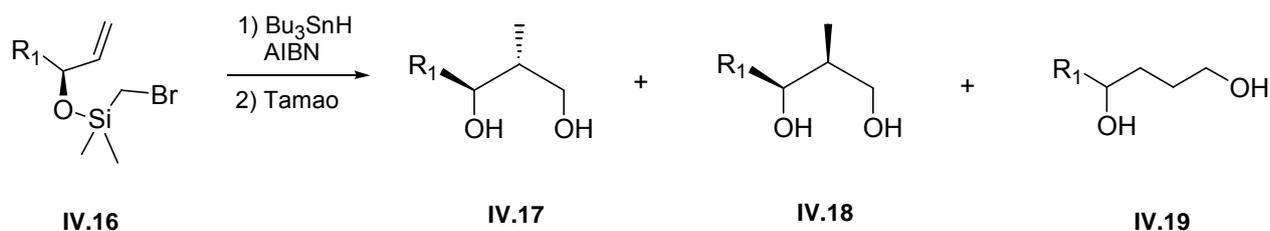


Tableau IV.1

Substrat	R ₁	Proportion de IV.17	Proportion de IV.18	Proportion de IV.19	Rendement
IV.16a	Me	69 %	15 %	16 %	95 %
IV.16b	Ph	54 %	5 %	41 %	88 %
IV.16c	<i>i</i> -Pr	82 %	0 %	18 %	90 %
IV.16d	<i>t</i> -Bu	71 %	0 %	29 %	91 %

Ces travaux ont montré que lors de la cyclisation *5-exo*, un carbone asymétrique est formé. La configuration de ce carbone est fixée par le modèle de Beckwith⁸⁰. (*Schéma IV.7*) Ce modèle prédit un état de transition favorisé de type chaise (état A) dans lequel le substituant R¹ se place en position pseudo équatoriale afin de limiter la contrainte avec la double liaison. La stéréochimie du centre asymétrique néoformé est donc liée à la configuration du carbone portant le substituant R¹ en α de la double liaison. Les liaisons C-R¹ et C-Méthyle du composé final seront en *trans*. Ainsi, la présence d'un groupement R₁ fortement encombré sur le carbone portant la fonction siloxane en α de

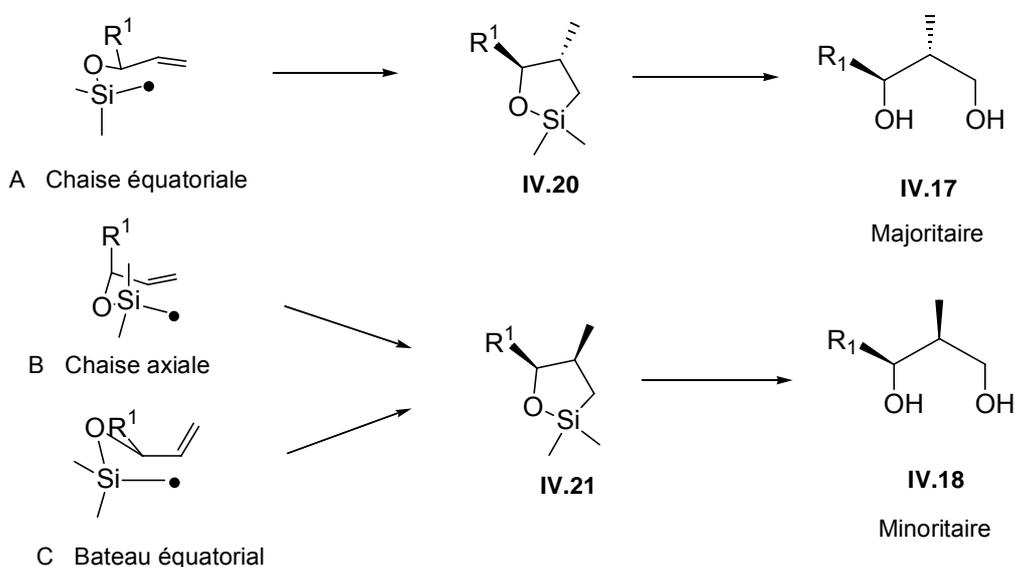
⁸⁰ a) Beckwith, A. L. J., Easton, C. J., Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 482.

b) Curran, D. P., Porter, N. A., Giese, B. In *Stereochemistry of Radical Reactions* VCH : Weinheim, Germany, Eds, **1996**. et références citées

c) Curran, D. P. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 4, Semmelhack, M. F., Ed., Pergamon: Oxford **1991**, 779 et références citées.

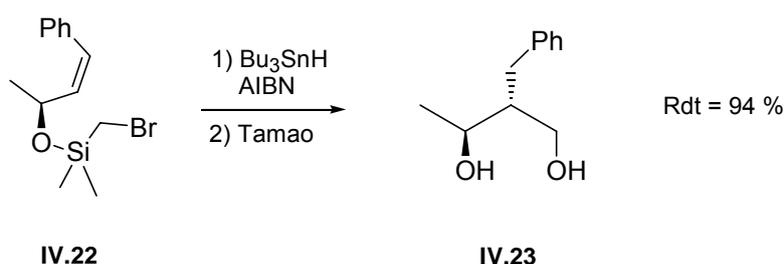
la double liaison (*Schéma IV.6*) permettra d'augmenter la diastéréosélectivité de la cyclisation 5-*exo* en composé *trans*.

Schéma IV.7



La formation d'un unique diastéréoisomère **IV 22** est de plus possible si on encombre, à la fois, le carbone en α de la double liaison et le carbone terminal de la fonction éthylénique. (*Schéma IV.8*) En effet, la présence d'un groupement phényle sur le carbone terminal de la fonction éthylénique (composé **IV.22**) influe sur la régiosélectivité de l'attaque. La diastéréosélectivité de la cyclisation est due, quant à elle, à la présence du groupement méthyle en α de la double liaison.

Schéma IV.8



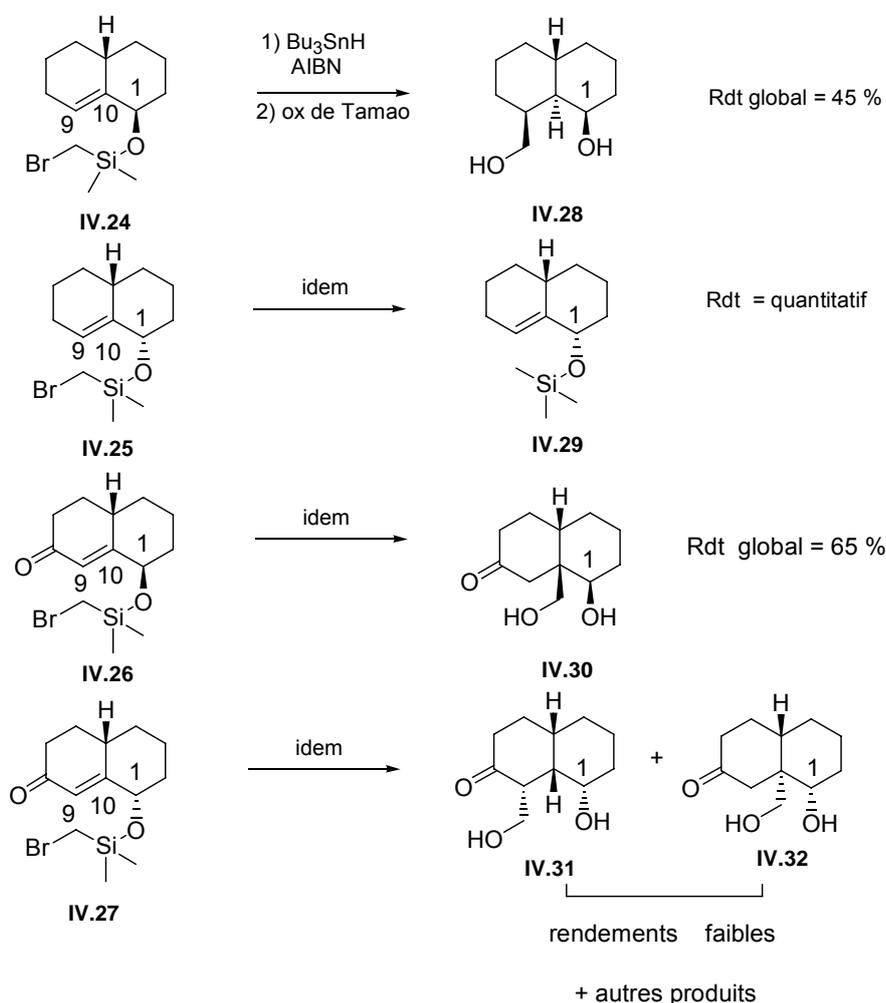
Lallemand et coll.⁸¹ ont également montré, en 1992, l'importance de la configuration absolue du carbone C1 portant le précurseur de radical silylé (*Schéma IV.9*). Leurs travaux ont porté sur les bicycles **IV.24** à **IV.27**. Dans le cas du substrat **IV.24** la réaction de cyclisation radicalaire en présence d'hydruure de tributylétain et d'AIBN permet la formation quantitative d'un unique composé issu de la cyclisation 6-*endo* qui est ensuite transformé en diol **IV.28** avec un rendement de 45 %. L'unique cyclisation 6-*endo* est due à la rigidité conformationnelle du système allylique. Dans le cas

⁸¹ Lejeune, J., Lallemand, J. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 21, 2977.

du substrat **IV.25** ne différant que par la configuration absolue du Carbone 1, aucune cyclisation n'est possible. La totalité du produit de départ est retrouvée sous forme du produit **IV.29** issu de la réduction de la liaison Carbone-Brome.

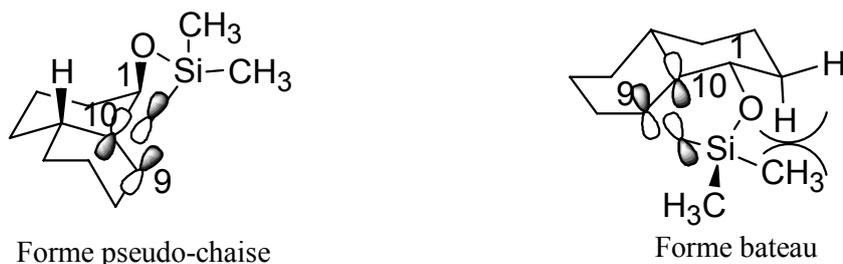
La présence d'une fonction énone sur les composés **IV.26** et **IV.27** remplaçant une simple fonction éthylénique permet l'activation du carbone angulaire 10. La cyclisation radicalaire du composé **IV.26** suivie d'une réaction d'oxydation de Tamao permet la formation du seul produit *cis* de cyclisation 5-*exo* **IV.30**. L'inversion de configuration du carbone 1, dans le cas du substrat **IV.27** ne permet que la formation d'un mélange de produit de cyclisation 6-*endo* et 5-*exo cis* en très faible proportion.

Schéma IV.9



Ces résultats peuvent être expliqués par les conformations adoptées lors des états de transition des cyclisations (Schéma IV.10). En effet, dans le cas des composés **IV.24** et **IV.26**, l'état de transition prend une conformation pseudo-chaïse permettant une attaque axiale favorisée sur le carbone 9 ce qui explique la formation de cycle à 6 chaînons. Dans le cas des substrats **IV.25** et **IV.27**, la différence de configuration du Carbone 1 implique un état de transition sous forme bateau entraînant la formation d'une liaison carbone-carbone équatoriale assez peu favorisée ce qui explique l'absence de réactivité ou les faibles rendements obtenus.

Schéma IV.10

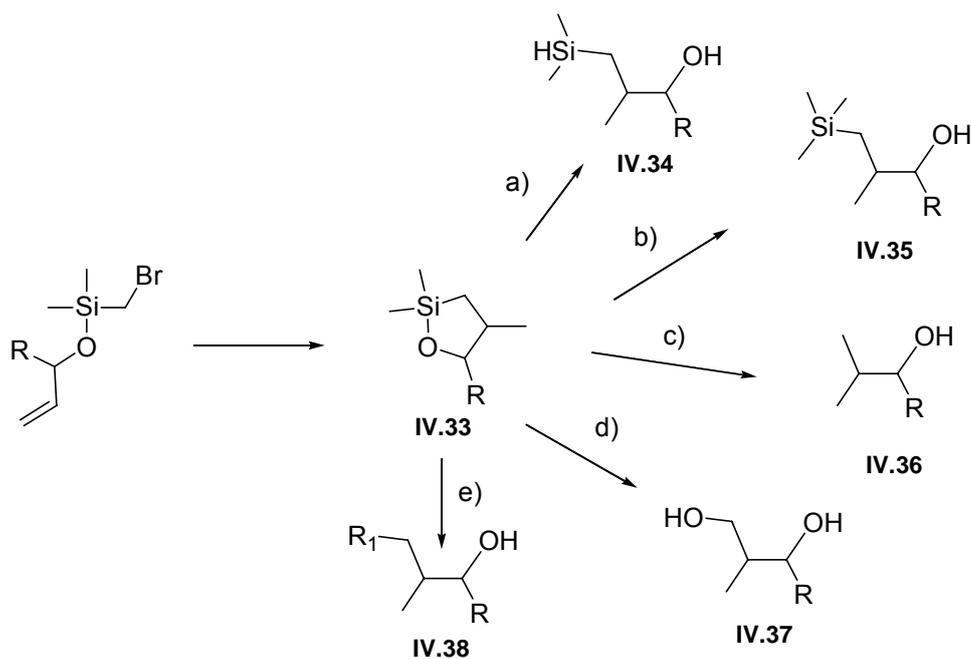


La diastéréosélectivité dépend donc fortement des substituants présents sur la double liaison et en α de cette dernière. D'après le modèle de Beckwith, on peut tout de même espérer obtenir un composé très majoritaire.

B. Transformation de l'éther silylé cyclique.

L'élimination de cette connexion silylée peut permettre la formation d'un grand nombre de composés fonctionnalisés selon la réaction utilisée. (Schéma IV.11)

Schéma IV.11



- a) LaH ; b) MeLi ; c) *t*-BuOK, DMSO, ou *n*-Bu₄NF, DMF ;
 d) oxydation de Tamao ou *m*-CPBA, KHF₂, DMF, e) R¹X, Pd, F⁻

• L'hydrosilane **IV.34** est obtenu à partir de l'éther silylé cyclique **IV.25** par réaction avec un hydrure (LAH ou DIBAL)⁸².

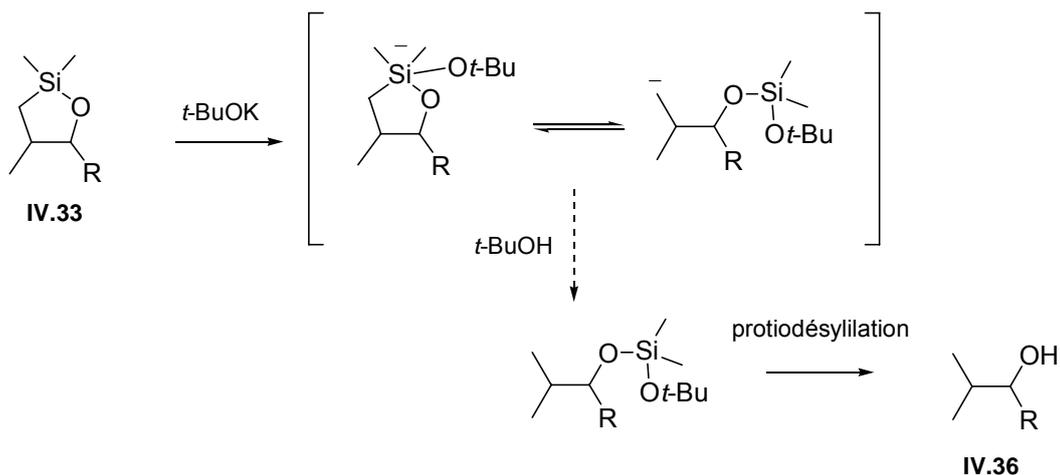
⁸² a) Tamao, K., Yamauchi, T., Ito, Y. *Chem. Lett.* **1987**, 171.

b) Andrey, O., Landais, Y., Planchenault, D., Weber, V. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 12083.

- La transformation de l'éther silylé cyclique en triméthylsilane **IV.35** peut être effectuée par l'attaque d'un nucléophile sur le silicium (dans ce cas, il s'agit de Me⁻).

- La désilylation réductrice de l'éther cyclique par action de fluorures induit la formation du composé **IV.36**. Ce procédé passe certainement par la formation d'un intermédiaire carbanionique. Le produit **IV.36** peut également être formé par une réaction de protiodésilylation en présence de *t*-BuOK (*Schéma IV.12*).⁸³

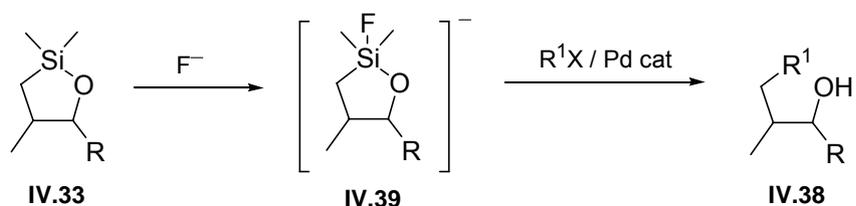
Schéma IV.12



- Le diol 1,3 **IV.37** est formé à partir de l'éther silylé par réaction d'oxydation de Tamao. Le mécanisme de cette réaction a déjà été décrit dans ce chapitre (*Schéma IV.3*). Cette transformation peut également être effectuée en utilisant le *m*-CPBA en tant qu'oxydant en remplacement de H₂O₂.

- L'alcool **IV.38** est obtenu par réaction de couplage pallado-catalysé de l'éther silylé **IV.33** et d'un halogénure R¹ en présence d'ions fluorure⁸⁴. Les ions fluorures forment avec l'éther silylé un silicate penta-coordiné **IV.39** qui devient suffisamment nucléophile pour une réaction de couplage croisé avec l'halogénure en présence de palladium. (*Schéma IV.13*)

Schéma IV.13



⁸³ Hudrlik, P. F., Hudrlik, A. M., Kulkarni, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6809.

⁸⁴ Hatanaka, Y., Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 845.

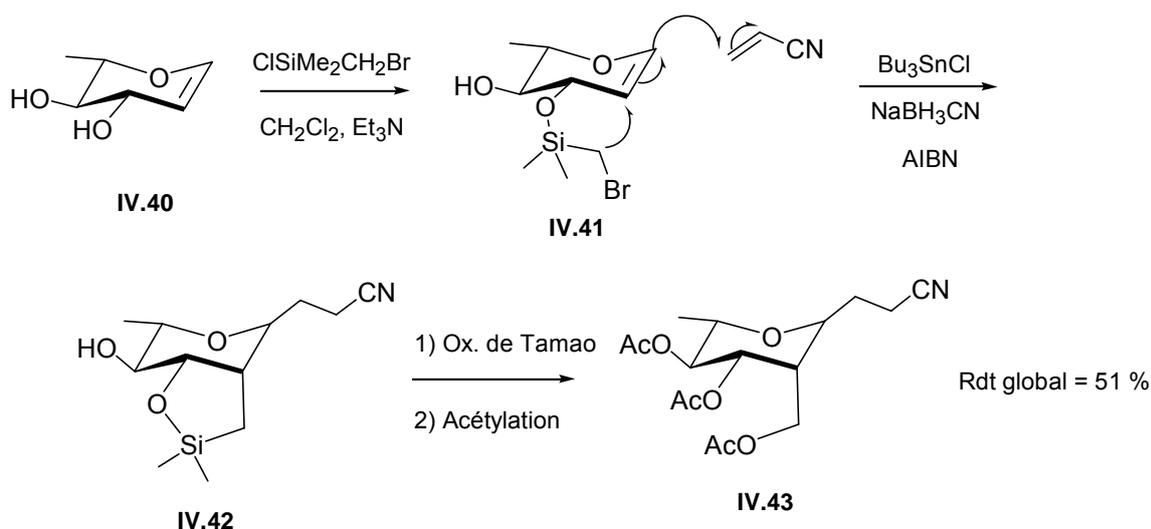
C. Réactions radicalaires en cascade.

Jusqu'à présent, les exemples étudiés ne concernaient que la cyclisation du précurseur de radical silylé sur la double liaison. Il est cependant possible en ne piégeant pas le radical formé de propager la réaction à d'autres accepteurs afin d'effectuer des réactions radicalaires en cascade.^{75), 85}

1. Intermoléculaires

Les accepteurs de radicaux peuvent être des réactifs additionnés dans le milieu réactionnel. Fraser-Reid et coll.,⁸⁶ en 1993, ont travaillé sur le substrat **IV.40** dérivé du L-Rhamnal. (*Schéma IV.14*) La cyclisation radicalaire en présence d'acrylonitrile permet la formation d'un unique produit **IV.42** via une cyclisation 5-*exo cis* suivie par la formation stéréosélective d'une liaison axiale⁸⁷ Carbone-Carbone au niveau anomérique avec la double liaison de l'acrylonitrile. L'éther silylé cyclique est ensuite transformé en diol par oxydation de Tamao puis les différents hydroxyles sont acétylés. Le rendement global de cette synthèse est de 51 %.

Schéma IV.14



2. Intramoléculaires

De nombreux exemples de réactions radicalaires intramoléculaires en cascade ont par la suite été proposés notamment par Malacria et coll.^{75), 88} Certains de leurs travaux ont notamment

⁸⁵ Renaud, P., *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P., Sibi, M. P., Eds, Wiley-VCH : Weinheim, Germany, **2001**, volume 1

⁸⁶ Lopez, J. C., Gomez, A. M., Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1993**, 762.

⁸⁷ Rychnovsky, S. D., Powers, J. P., LePage, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 8375.

⁸⁸ a) Journet, M., Magnol, E., Agnel, G., Malacria, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4445.

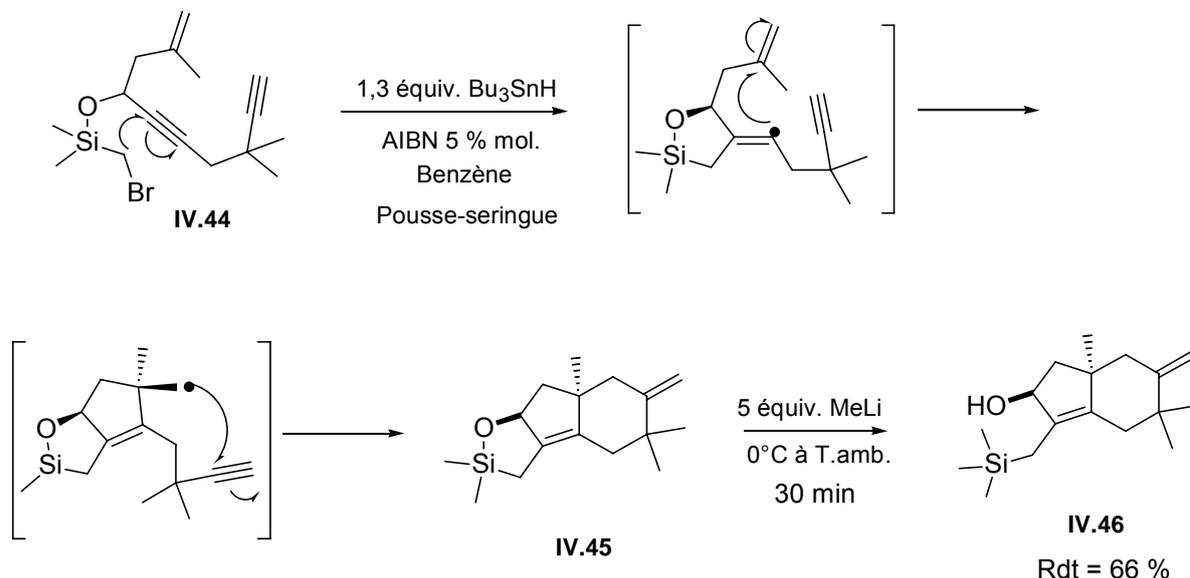
b) Agnel, G., Malacria, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3555.

c) Journet, M., Smadja, W., Malacria, M. *Synlett.*, **1990**, 320.

d) Lec, E. R., Lakomy, I., Bigler, P., Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, 74, 146.

concerné des substrats possédant des fonctions acétyléniques comme **IV.44**. (*Schéma IV.15*) Par une cyclisation 5-exo-dig-5-(π -endo)-exo-trig-6-exo-dig suivie de l'ouverture de l'éther silylé cyclique par le Méthyllithium, un unique hydrindène **IV.46** est formé avec un rendement global de 66 %.

Schéma IV.15



Comme nous venons de le voir dans ce rappel bibliographique, ces cyclisations radicalaires semblent fonctionner aussi bien sur les triples liaisons Carbone-Carbone, les doubles liaisons Carbone-Carbone ou Carbone-Azote. Elles permettent d'obtenir des éthers cycliques silylés qui pourront par la suite être transformés en différents groupements fonctionnels.

II. Résultats des travaux effectués.

A. Formation des précurseurs de radicaux.

En vue de tenter la transformation des dérivés diéniques et de l'oxime obtenus en dérivés cyclopentaniques et hétérocycles azotés par voie radicalaire, il est nécessaire, dans un premier temps, de modifier la fonction alcool secondaire en C-2 en un précurseur de radical. Les éthers silylés **IV.47** à **IV.49** ont donc été formés dans la pyridine avec 1,5 équivalent de chlorure de bromométhyltriméthylsilane avec des rendements allant de 83 % à 91 %. (*Schéma IV.16*).

e) Journet, M., Malacria, M. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3085.

f) Wu, S., Journet, M., Malacria, M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8601.

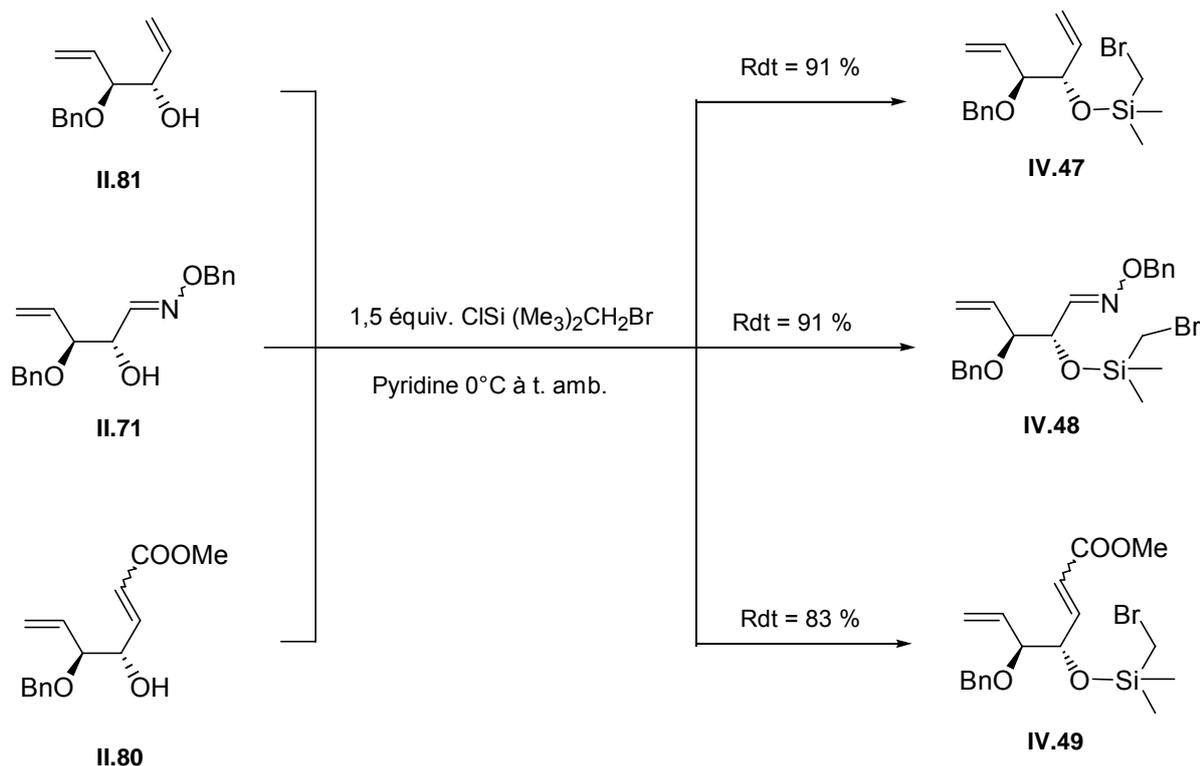
g) Gomez, A., Lopez, J. C., M., Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3859.

h) Fensterbank, L., Dhimane, A.L., Wu, S., Lacôte, E., Bogen, S., Malacria, M. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1405.

i) Rychlett Elliot, M., Dhimane, A.L., Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 3427.

j) Devin, P., Fensterbank, L., Malacria, M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6764.

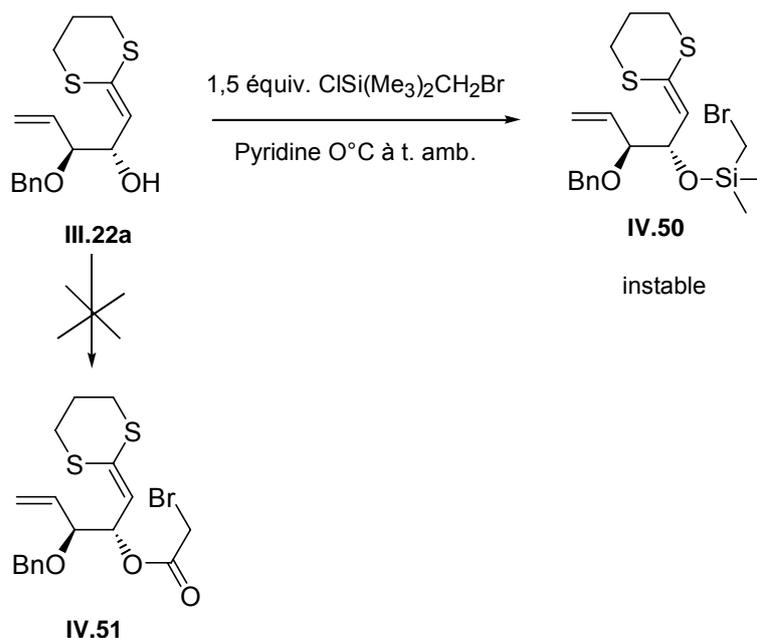
Schéma IV.16



Pour le cas du dithioacétal de cétène **III.22a**, la synthèse de l'éther silylé **IV.50** a été effectuée de la même manière (*Schéma IV.17*). Le produit formé est peu stable et ne nous a donc pas permis, par la suite, d'effectuer des réactions radicalaires concluantes.

Nous avons alors tenté la formation d'un autre type de précurseur de radical, le bromoester **IV.51** que nous espérions plus stable. Ce composé a, de plus, l'intérêt de former un radical de type électrophile plus adéquat pour une éventuelle cyclisation radicalaire avec une double liaison enrichie en électrons grâce à la présence des deux atomes de Soufre. Cependant, la préparation de cet ester s'est avérée impossible que ce soit par réaction d'estérification en présence de bromure de l'acide bromoacétique commercial ou par réaction de couplage avec l'acide bromoacétique en présence de DCC. Le substrat de départ se dégrade au cours de la réaction et aucun produit estérifié n'est finalement obtenu. (*Schéma IV.17*)

Schéma IV.17



Le dithioacétal de cétène **III.22a** n'a donc pas pu être utilisé dans des réactions de cyclisation radicalaire que ce soit sous forme d'un éther silylé **IV.50** ou de son analogue carboné **IV.51**.

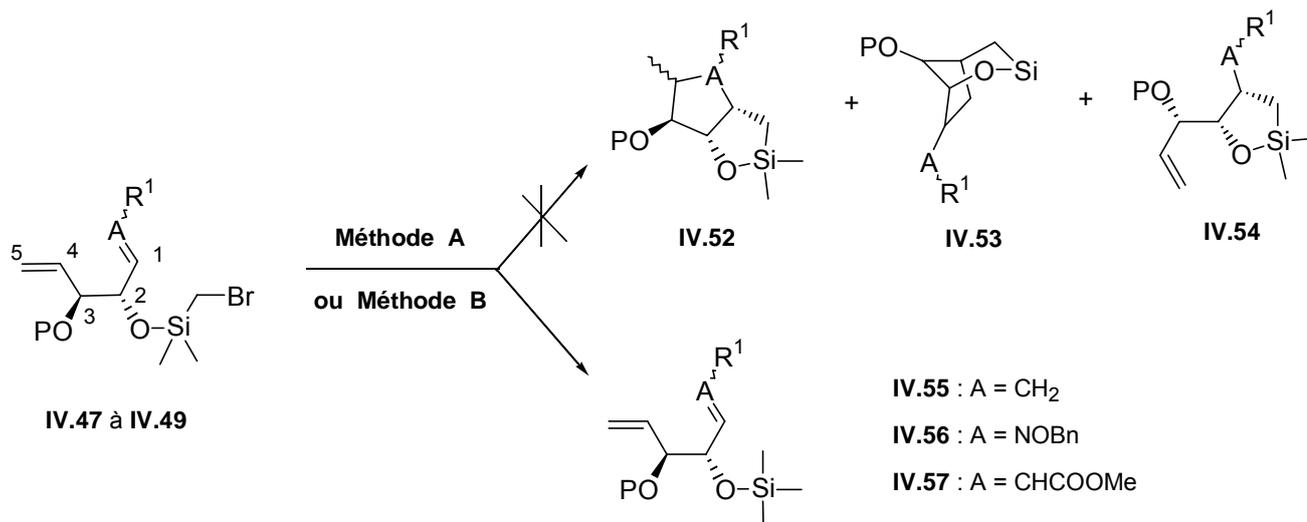
B. Tentatives de réaction radicalaire.

1. Conditions classiques

Dans un premier temps, nous avons tenté ces réactions de cyclisation radicalaire en cascade sous deux conditions classiques en chimie radicalaire. (*Schéma IV.18*) Ces deux méthodes utilisent l'hydrure de tributylétain en quantité stœchiométrique comme agent de transfert et l'azobisisobutyronitrile (AIBN) ou le triéthylborane (Et₃B) en quantité catalytique comme amorceur (**Méthodes A et B**). Nous espérons former majoritairement par ces réactions les produits de cyclisations radicalaires en cascade **IV.52** issus de deux cyclisations 5-exo successives. Deux autres types de produits de cyclisation pouvaient être synthétisés mais en quantité minoritaire :

- les produits **IV.53** issus d'une attaque du radical formé sur le carbone 4 (situation assez peu favorisée).
- Les composés **IV.54** provenant de la cyclisation du radical silylé sur le carbone 1 suivie par l'abstraction d'un H par le radical néoformé en A impliquant un arrêt de la cascade radicalaire.

Schéma IV.18



Méthode A : Bu₃SnH 1 équ., AIBN 0,1 équ., Reflux du benzène

Méthode B : Bu₃SnH 1 équ., Et₃B 0,2 équ., O₂, Toluène, T. amb.

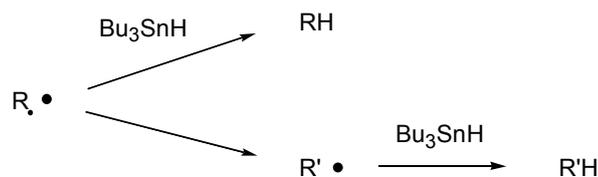
Quelle que soit la méthode employée, aucun de ces trois types de produit n'est formé. Seuls les produits **IV.55** à **IV.57** sont obtenus avec des rendements allant de 38 % à 54 % par une simple réduction de la liaison C-Br. Les faibles rendements sont dus aux nombreuses purifications nécessaires à l'élimination des sels d'étain.

Tableau IV.2

Substrats	Produits	Rendements de la Méthode A	Rendements de la Méthode B
IV.47	IV.55	49 %	54 %
IV.48	IV.56	42 %	47 %
IV.49	IV.57	38 %	45 %

Nous avons pensé que la présence d'une quantité stœchiométrique du donneur d'hydrogène Bu₃SnH en solution était à l'origine de la réduction de la liaison carbone – brome. En effet, lors du processus attendu de cette réaction radicalaire (*Schéma IV.19*), le radical R• formé à partir de l'halogénure RX de départ est transformé, par addition sur la double liaison, en R'• qui capte ensuite l'hydrogène du donneur d'hydrure. Si le transfert d'hydrogène est plus rapide que la transformation de R• en R'•, alors une réaction compétitive peut se produire induisant la simple réduction de l'halogénure de départ.

Schéma IV.19⁸⁹



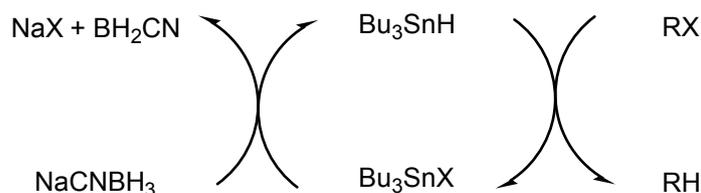
La diminution de la concentration de donneur d'hydrure en solution pourrait limiter la possible réaction parasite en favorisant la transformation de R• en R'•.

2. Modification des conditions opératoires.

Afin de limiter la quantité de Bu₃SnH en solution et éviter la réduction de la liaison C-Br, deux alternatives s'offraient à nous :

- L'addition lente du Bu₃SnH au moyen d'un pousse seringue (**Méthode C**)
- La génération *in situ* de l'hydrure à partir d'une quantité catalytique de Bu₃SnCl.⁹⁰ (**Méthode D**)

Schéma IV.20



L'halogénure de tributylétain et l'AIBN sont introduits en quantité catalytique (0,1 et 0,2 équivalent respectivement) dans le *t*-BuOH au reflux. L'addition de 2 équivalents de cyanoborohydrure de sodium permet la réduction de l'halogénure et donc la formation d'une petite quantité de Bu₃SnH. Ce dernier est transformé en radical et capte l'halogène du produit de départ RX. Une petite quantité de Bu₃SnX est alors formé qui peut de nouveau être réduit par le cyanoborohydrure de sodium. Ce cycle catalytique permet donc de toujours avoir de l'hydrure de tributylétain dans le milieu mais en faible concentration.

Ces deux méthodes ont été tentées sur les diènes **IV.47** et **IV.49** mais encore une fois sans succès. Seuls les produits de réduction de la liaison C-Br sont obtenus avec des rendements de 45-65 %.

L'utilisation de tris(triméthylsilyl)silane (TTMSS) en tant que donneur d'hydrogène peut être une troisième possibilité pour éviter la réaction compétitive de réduction de la liaison carbone-

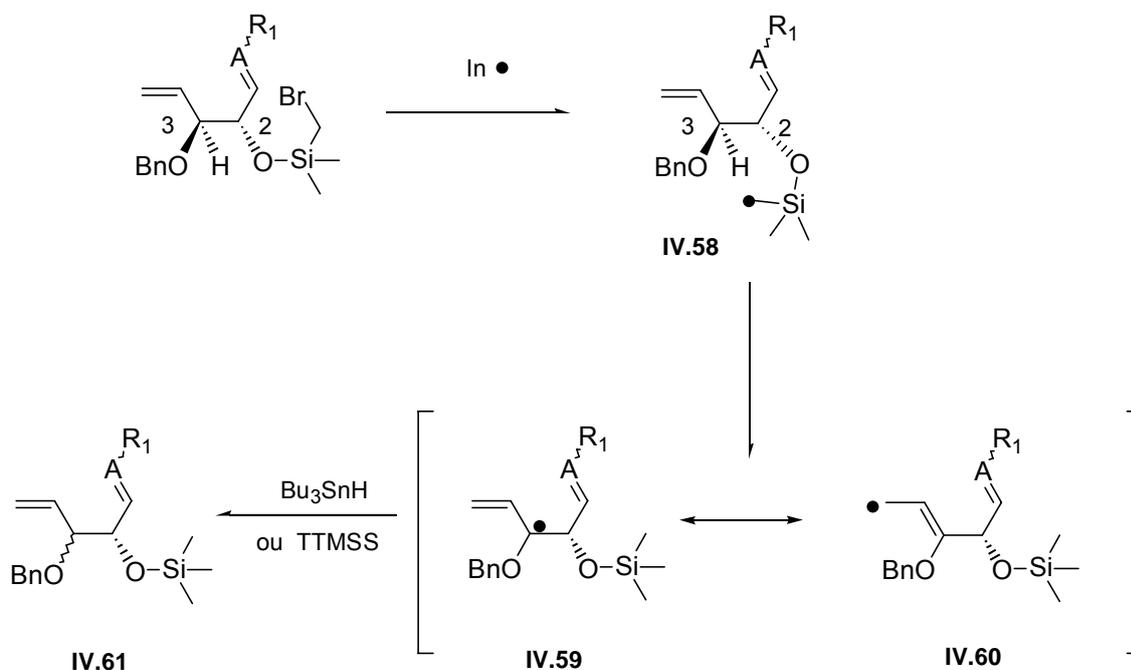
⁸⁹ Neuman, W.P., *Synthesis*, **1987**, 665.

⁹⁰ a) Corey, E.J., Suggs, J.W., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2554.

b) Stork, G., Sher, P.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 303

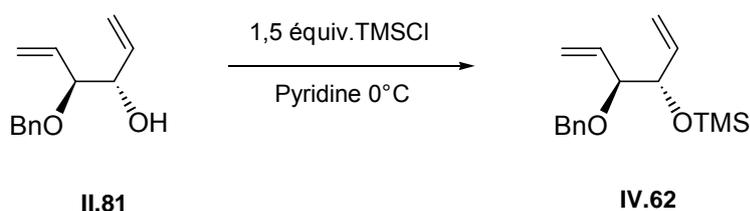
brome. En effet, ce dernier est considéré comme moins bon donneur d'hydrogène que le Bu_3SnH ce qui devrait favoriser la réaction de cyclisation au détriment de la réaction de réduction.⁹¹ Un essai a été effectué sur le composé **IV.47**. Un équivalent de TTMSS est additionné au pousse-seringue sur un mélange de notre bromure de départ et de 0,2 équivalent d'AIBN dans le toluène. Le produit de départ est entièrement consommé pour former encore une fois le produit de réduction de la liaison C-Br avec un rendement de 71 %. La réaction de cyclisation du radical sur la double liaison semble donc beaucoup plus lente que l'abstraction d'un hydrogène. Une seconde hypothèse pourrait expliquer ce phénomène. (*Schéma IV.21*) En effet, l'hydrogène allylique en 3 est labile et on peut supposer que le radical **IV.58**, une fois formé, capte le proton au pied du benzyloxy pour former le radical stabilisé **IV.59**. La présence dans le milieu réactionnel de donneur d'hydrure (Bu_3SnH ou TTMSS), induit la formation du composé **IV.61**. Le carbone 3 lors de cette étape peut subir une épimérisation partielle ou totale due à la face d'attaque du donneur d'hydrure.

Schéma IV.21



Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons traité le diène **II.81** par le chlorure de triméthylsilyle pour former le composé **IV.62**. (*Schéma IV.22*)

Schéma IV.22



⁹¹ Chatgililoglu, C., *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 188.

L'étude RMN des composés **IV.62** et **IV.55** indique qu'ils sont identiques. Il ne s'est donc pas produit d'épimérisation du carbone 3 lors de la réaction.

On peut donc en conclure que l'absence de cyclisation est bien due à une réduction directe de la liaison carbone-brome. Ce manque de réactivité du radical généré est assez étonnant. En effet, ce type de réaction en cascade comme nous l'avons vu précédemment a déjà été effectuée avec des substrats de structure très variée (*Schéma IV.15*). Aucune explication n'a jusque là pu être avancée.

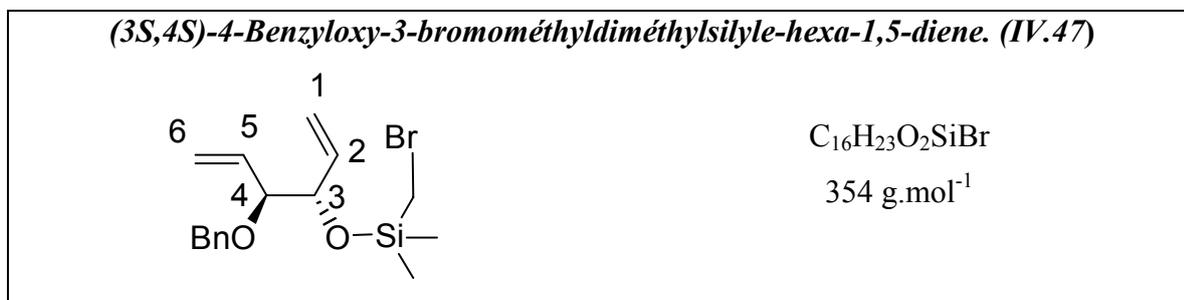
III. Partie expérimentale.

Pour le traitement des réactifs et des solvants et les méthodes analytiques voir pp 47-48

A. Formation des précurseurs de radicaux

Protocole général de la formation des précurseurs de radical silylé.

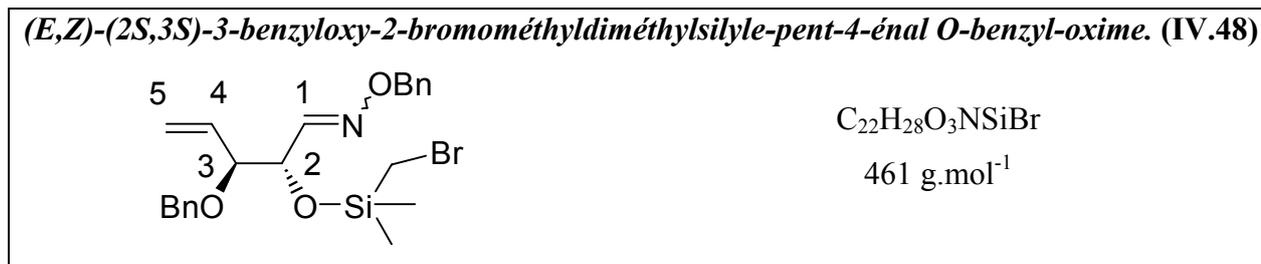
Les composés bis-insaturés **II.71**, **II.80** et **II.81** sont dissous dans le dichlorométhane fraîchement distillée (7mL / mmol). eEt_3N (1,5 équivalent). Le milieu réactionnel est placé sous argon, à 0°C et le chlorure de brométhyl diméthylsilyle (1,5 équivalent) est additionné lentement. La réaction est ensuite ramenée à température ambiante et maintenue sous agitation jusqu'à complète disparition du produit de départ (suivi par CCM. Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'Ethyle: 90 / 10). Le brut réactionnel est dilué par du dichlorométhane (40 mL / mmol) et lavé par de l'eau (2x10 mL / mmol). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Purification : Le résidu est chromatographié sur colonne de silice neutralisée (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle 95/ 5).



Le composé **IV.47** est obtenu sous forme d'une huile légèrement jaune. **Rdt** = 91 %

RMN 1H : ($CDCl_3$, 250 MHz) δ ppm : 7,39-7,31 (m, 5H, $H_{aromatiques}$) ; 5,93-5,67 (m, 2H, $CH_{éthyléniques}$) ; 5,31-5,11 (m, 4H, $CH_{éthyléniques}$) ; 4,68 (d, 1 H, $J = 12,0 \text{ Hz}$, CH_2Ph) ; 4,40 (d, 1 H, $J = 12,1 \text{ Hz}$, CH_2Ph) ; 4,20 (m, 1H, H_3) ; 3,71 (t, 1 H, $J = 6,3 \text{ Hz}$, H_4) ; 2,44 (s, 2 H, CH_2) ; 0,25 (s, 6 H, CH_3) **RMN ^{13}C** : ($CDCl_3$, 62 MHz) δ ppm : 139,1 ($C_{quat.aromatiques}$) ; 137,9, 135,9 ($CH_{éthyléniques}$) ; 129,2, 128,7, 128,8, 128,4 ($C_{aromatiques}$) ; 120,0, 117,0 ($CH_{éthyléniques}$) ; 84,4 (C_4), 77,2 (C_3) ; 71,5 (CH_2Ph) ; 18,3 (CH_2) ; 0,9 (CH_3)

SMHR : Valeur calculée pour $[M+Na^+]$ = 377,0548, Valeur expérimentale = 377,0553

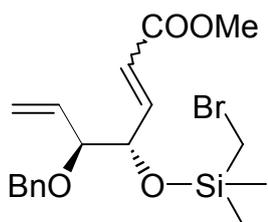


Le mélange des deux isomères **IV.48** est obtenu sous forme d'une huile jaune. **Rdt** = 91 %

RMN 1H : ($CDCl_3$, 250 MHz) δ ppm : 7,56 (d, 0,8 H, $J = 5,7 \text{ Hz}$, $H_{1majoritaire}$) ; 7,48-7,38 (m, 10H, $H_{aromatiques}$) ; 6,92 (d, 0,2 H, $J = 5,8 \text{ Hz}$, $H_{1minoritaire}$) ; 5,71 (m, 1H, $CH_{éthylénique}$) ; 5,35-5,20 (m, 2H,

CH₂éthyléniques) ; 5,05 (s, 0.8 H, CH₂Ph oxime majoritaire) ; 5,02 (s, 0.2 H, CH₂Ph oxime minoritaire) ; 4,56 (d, 1 H, J = 11,4 Hz, CH₂Ph) ; 4,36-4,23 (m, 2 H, CH₂Ph, H₂) ; 3,86 (m, 1 H, H₃) ; 2,14 (s, 2H, CH₂) ; 0,24 (s, 1,2 H, CH₃oxime minoritaire) ; 0,22 (s, 4,8 H, CH₃oxime minoritaire) . **RMN** ¹³C : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 151,8, 149,6 (C=N) ; 138,1, 137,6, 137,9 , 137,8 (C_{quat.aromatiques}) ; 134,5, 134,3 (CH_{éthylénique}) ; 128,9, 128,9, 128,7, 128,5, 128,4, 128,3, 128,2 (C_{aromatiques}) ; 121,1, 120,3 (CH_{2éthylénique}) ; 82,1, 81,2 (C₂) ; 77,4 (CH₂Ph) ; 72,0 (C₃) ; 71,1 (CH₂Ph) ; 32,8 (CH₂) ; 1,4 (CH₃) ; 0,7 (CH₃)

(E,Z)-(4S,5S)-5-Benzoyloxy-4-bromométhyl-diméthylsilyl-hepta-2,6-diène-méthyl ester (IV.49)



C₁₈H₂₅O₄SiBr

412 g.mol⁻¹

Le mélange des deux isomères de **IV.49** est obtenu sous forme d'une huile jaune. **Rdt** = 83 %

RMN¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,36-7,27 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 7,09 (dd, 0,7 H, J_{3E,4Z} = 4,3 Hz, J_{3E,2E} = 15,3 Hz, H_{3E}) ; 6,07 (m, 1H, H_{3Z}, H_{2E}) ; 5,89-5,68 (m, 1,3 H, H_{2Z}, H_{6E}, H_{6Z}) ; 5,49 (m, 1H, H₄) ; 5,35-5,22 (m, 2 H, H_{7a}, H_{7b}) 4,53 (d, 0,3 H, J = 11,9 Hz, CH₂Ph_Z) ; 4,51 (d, 0,7 H, J = 11,9 Hz, CH₂Ph_E) ; 4,27 (d, 1 H, J = 11,9 Hz, CH₂Ph) ; 3,78-3,74 (m, 4 H, OCH₃, H₅) ; 2,44 (s, 2H, CH₂) ; 0,25 (s, 6H, CH₃). **RMN**¹³C : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 167,2 (C₁), 148,8 (C_{3Z}) ; 139,9 (C_{3E}) ; 134,8, 134,6 (C₆) ; 129,0, 128,9, 128,8, 128,5, 128,4 (C_{aromatiques}) ; 128,3 (C_{qaromatique}) ; 121,9, 121,8 (C₂) ; 120,6, 120,1 (C₇) ; 83,4 (C_{5Z}) ; 80,7 (C_{5E}) ; 74,9 (C_{4Z}) ; 73,6 (C_{4E}) ; 71,2, 71,1 (CH₂Ph) ; 52,2 (OCH₃) ; 31,4, 30,3 (CH₂) ; 1,6 ; 1,0 (CH₃Si).

B. Réactions radicalaires.

Les précurseurs de radicaux **IV.47** à **IV.49** étant relativement peu stables, ils sont synthétisés peu de temps avant les tentatives de réactions radicalaires.

Méthode A : Le précurseur de radical (0,1 mmol) est dissous dans 4 mL de benzène fraîchement distillé (40 mL / mmol). L'AIBN est additionné (0,1 équivalent, 0,01 mmol, 2 mg). Le milieu réactionnel est placé sous argon et à reflux du benzène puis le Bu₃SnH (1 équivalent, 0,1 mmol, 27 µL) est lentement additionné à la seringue. Après 6 à 8 heures de reflux, le produit de départ n'est plus visible dans le mélange (le suivi s'effectue en spectrométrie de masse basse résolution et en CCM, Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 90/10). Le benzène est évaporé. Le résidu est repris par 5 mL de dichlorométhane, lavé par 2x1 mL d'une solution saturée de NaCl puis par 1 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification : Le résidu est filtré par deux fois sur colonne de florisil (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 95/5)

afin d'éliminer le maximum de sels d'étain puis chromatographié sur colonne de silice neutralisée (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 95/5).

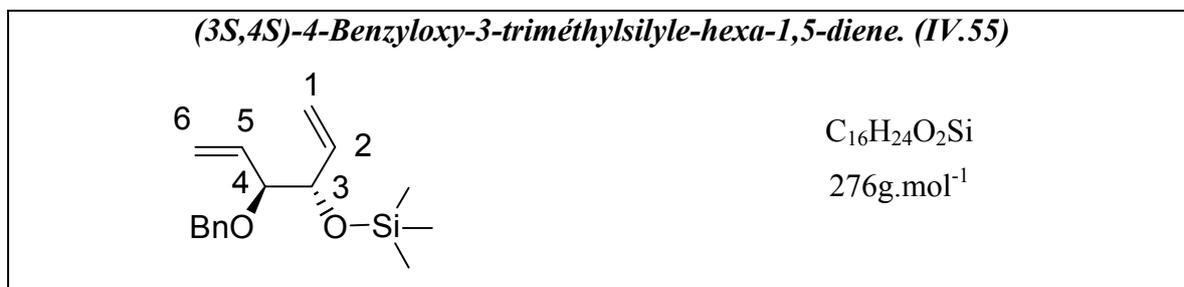
Méthode B : Le précurseur de radical (0,1 mmol) est dissous dans 4 mL de toluène fraîchement distillé (40 mL / mmol). Le triéthylborane est additionné (0,2 équivalent, 0,02 mmol, 20 μ L d'une solution 1M dans l'hexane). Puis le Bu_3SnH (1 équivalent, 0,1 mmol, 27 μ L) est additionné à la seringue. On fait ensuite buller de l'air avec une seringue dans la solution. L'opération est effectuée à plusieurs reprises. Après une nuit d'agitation à température ambiante, à l'atmosphère, le produit de départ n'est plus visible dans le mélange (le suivi s'effectue en spectrométrie de masse basse résolution et en CCM, Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 90/10). Le toluène est évaporé. Le résidu est repris par 5 mL de dichlorométhane, lavé par 2x1 mL d'une solution saturée de NaCl puis par 1 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Purification : La purification est identique à celle décrite dans la Méthode A.

Méthode C : Le précurseur de radical (0,1 mmol) et de l'AIBN (0,1 équivalent, 0,01 mmol, 2 mg) sont dissous dans 4 mL de benzène fraîchement distillé (40 mL / mmol). Le milieu réactionnel est placé sous argon, au reflux du benzène puis une solution de Bu_3SnH (1 équivalent, 0,1 mmol, 27 μ L) et d'AIBN (0,1 équivalent, 0,01 mmol, 2 mg) dans 4 mL de benzène (20 mL/mmol) est lentement additionné au pousse-seringue ($2 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{h}^{-1}$). Après ajout complet des réactifs, le milieu réactionnel est encore maintenu 3 heures à reflux. Le produit de départ n'est plus visible dans le mélange (le suivi s'effectue en spectrométrie de masse basse résolution). Le benzène est évaporé. Le résidu est repris par 10 mL de dichlorométhane, lavé par 2x2 mL d'une solution saturée de NaCl puis par 2 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Purification : La purification est identique à celle décrite dans la Méthode A.

Méthode D : Le précurseur de radical est dissous (0,1 mmol) dans 6 mL de *t*-BuOH (60 mL / mmol). Le NaCNBH_3 (2 équivalents, 0,2 mmol, 14 mg), l'AIBN (0,2 équivalent, 0,02 mmol, 4 mg) et le chlorure de tributylétain (0,1 équivalent, 0,01 mmol, 3 μ L) sont successivement additionnés dans le milieu réactionnel. La solution est portée au reflux de *t*-BuOH. Après 3 à 5 heures de reflux, le produit de départ n'est plus visible dans le mélange (le suivi s'effectue en spectrométrie de masse basse résolution et en CCM, Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 90/10). Le solvant est évaporé et le résidu est repris par 10 mL de dichlorométhane, lavé par 2x2 mL d'une solution saturée de NaCl puis par 2 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée. Purification : Le résidu est chromatographié sur colonne de silice neutralisée (Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle : 95/5).

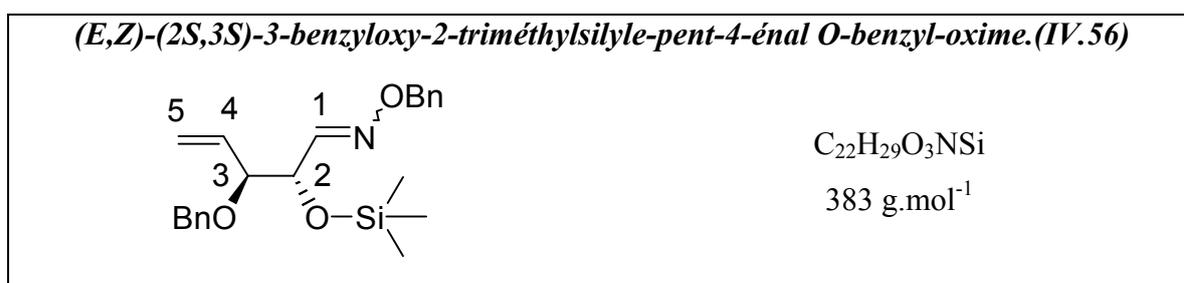
Méthode E : Le précurseur de radical (0,1 mmol) et de l'AIBN (0,1 équivalent, 0,01 mmol, 2 mg) sont dissous dans 4 mL de toluène fraîchement distillé (40 mL / mmol). Le milieu réactionnel est placé sous argon, au reflux du toluène puis une solution de TTMS (1 équivalent, 0,1 mmol, 38 μ L) et d'AIBN (0,1 équivalent, 0,01 mmol, 2 mg) dans 4 mL de toluène (20 mL/mmol) est lentement

additionné au pousse-seringue (2.10^{-5} mol.h⁻¹). Après ajout complet des réactifs, le milieu réactionnel est encore maintenu une nuit à reflux. Le produit de départ n'est plus visible dans le mélange (le suivi s'effectue en spectrométrie de masse basse résolution). Le toluène est évaporé. Le résidu est repris par 10 mL de dichlorométhane, lavé par 2x2 mL d'une solution saturée de NaCl puis par 2 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée. Purification : La purification est identique à celle décrite dans la Méthode D.



Méthode A : **Rdt** = 49 %, Méthode B : **Rdt** = 54 %, Méthode C : **Rdt** = 43 %, Méthode D : **Rdt** = 58 %, Méthode E : **Rdt** = 65 %

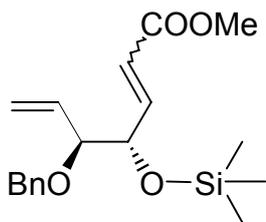
RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,42-7,29 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 5,71-5,61 (m, 2H, CH_{éthyléniques}) ; 5,36-5,20 (m, 4H, CH_{2éthyléniques}) ; 4,63 (d, 1 H, J = 12,1 Hz, CH₂Ph) ; 4,38 (d, 1 H, J = 12,1 Hz, CH₂Ph) ; 4,12 (m, 1 H, H₄) ; 3,89 (t, 1 H, J = 7,8 Hz, H₃) ; 0,12 (s, 9H, CH₃). **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 139,0 (C_{quat.aromatiques}) ; 136,9, 136,0 (CH_{éthyléniques}) ; 129,1, 128,8, 128,6, 128,5, 128,3 (C_{aromatiques}) ; 121,7, 119,3 (CH_{2éthyléniques}) ; 85,3 (C₄), 78,1 (C₃) ; 71,9 (CH₂Ph), 0,8 (CH₃Si).



Méthode A : **Rdt** = 42 %, Méthode B : **Rdt** = 47 %, Méthode C : **Rdt** = 43 %, Méthode D : **Rdt** = 56 %

RMN ¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,64 (d, 0,8 H, J = 5,6 Hz, H_{1majoritaire}) ; 7,32-7,26 (m, 10H, H_{aromatiques}) ; 6,84 (d, 0,2 H, J = 5,8 Hz, H_{1minoritaire}) ; 5,84 (m, 1H, CH_{éthylénique}) ; 5,37-5,29 (m, 2H, CH_{2éthyléniques}) ; 5,21 (s, 0.8 H, CH₂Ph_{oxime majoritaire}) ; 5,13 (s, 0.2 H, CH₂Ph_{oxime minoritaire}) ; 4,81 (d, 1 H, J = 11,9 Hz, CH₂Ph) ; 4,57-4,50 (m, 2 H, CH₂Ph, H₂) ; 3,86 (m, 1 H, H₃) ; 0,09 (s, 9 H, CH₃) **RMN ¹³C** : (CDCl₃, 62 MHz) δ ppm : 152,5 (C=N) ; 138,8, 138,1, 137,9 , 137,8 (C_{quat.aromatiques}) ; 135,8, 134,2 (CH_{éthylénique}) ; 129,9, 129,5, 128,7, 128,6, 128,4, 127,9, 127,5 (C_{aromatiques}) ; 120,9, 119,6 (CH_{2éthylénique}) ; 85,4, 84,9 (C₃) ; 79,8, 78,7 (CH₂Ph) ; 76,8 (C₂) ; 73,7 (CH₂Ph) ; 1,1 (CH₃)

(E,Z)-(4S,5S)-5-Benzyloxy-4-triméthylsilyl-hepta-2,6-diène-méthyl ester (IV.57)



$C_{18}H_{26}O_4Si$

334 g.mol^{-1}

Méthode A : Rdt = 38 %, Méthode B : Rdt = 45 %, Méthode C : Rdt = 46 %

RMN¹H : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 7,39-7,29 (m, 5H, H_{aromatiques}) ; 7,07 (dd, 0,7 H, J_{3E,4Z} = 4,0 Hz, J_{3E,2E} = 15,4 Hz, H_{3E}) ; 6,07 (dd, 0,3H, J_{3Z,4Z} = 8,2 Hz, J_{3Z,2Z} = 11,8 Hz, H_{3Z}) ; 5,98 (d, 0,7 H, J_{2E,3E} = 15,3 Hz, H_{2E}) ; 5,91-5,79 (m, 0,3 H, H_{6Z}) ; 5,78-5,63 (m, 1H, H_{2Z}, H_{6E}) ; 5,44 (dd, 0,3 H, J_{4Z,5Z} = 4,3 Hz, J_{4Z,3Z} = 8,3 Hz, H_{4Z}) ; 5,30-5,18 (m, 2 H, H_{7a}, H_{7b}) ; 4,51 (d, 0,7 H, J = 11,9 Hz, CH₂Ph_E) ; 4,49 (d, 0,3 H, J = 11,9 Hz, CH₂Ph_Z) ; 4,32-4,25 (m, 1,7 H, CH₂Ph, H_{4E}) ; 3,81-3,67 (m, 4 H, OCH₃, H₅) ; 0,08 (s, 9H, CH₃). **RMN¹³C** : (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm : 168,1 (C₁), 152,9 (C_{3Z}) ; 144,9 (C_{3E}) ; 136,5, 134,1 (C₆) ; 129,4, 129,3, 129,2, 129,0, 128,8, 128,5, 128,4 (C_{aromatiques}) ; 128,7, 128,4 (C_{qaromatique}) ; 124,0, 123,2 (C₂) ; 122,6, 121,8 (C₇) ; 84,3 (C_{5Z}) ; 82,9 (C_{5E}) ; 76,6 (C_{4Z}) ; 75,1 (C_{4E}) ; 72,0 (CH₂Ph) ; 56,2 (OCH_{3Z}) ; 53,8 (OCH_{3E}) ; 1,3 (CH₃Si).

Conclusion générale

La première partie de ce projet de valorisation des deux pentoses majoritaires (le D-xylose et le L-arabinose) constitutifs des hémicelluloses du son et de la paille de blé consistait en la détermination d'un système de groupements protecteurs adaptable aux deux sucres et permettant d'obtenir des pentofuranosides dont les hydroxyles secondaires portés par les carbones 2 et 3 sont protégés différemment. La fonction alcool primaire en position 5 de ces composés devait ensuite être iodé.

Lors de nos travaux, nous sommes parvenus, en premier lieu, à accéder au 3-*O*-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a** à partir du D-xylose en 5 étapes avec un rendement global pouvant atteindre 75%. Les différentes méthodes de la littérature relatant la formation de ce composé ne permettent pas d'aussi bons rendements et nécessitent des réactifs plus coûteux. Cependant, bien qu'intéressant, ce procédé ne peut pas être adapté au L-arabinose. Nous avons donc mis au point deux séquences réactionnelles adaptables à la fois aux deux épimères (D-xylose et au L-arabinose) et permettant la formation des composés **I.26a** et **I.26b** avec des rendements globaux avoisinant, à chaque fois, 30%. Nous avons, de plus, effectué des essais de ces deux séquences sur un mélange de D-xylose et de L-arabinose avec succès.

Ces deux systèmes de protection répondent bien aux trois critères énoncés en introduction de ce mémoire. Cependant, il est évident que les rendements restent à améliorer et que le coût des réactifs ainsi que le nombre d'étapes restent un problème.

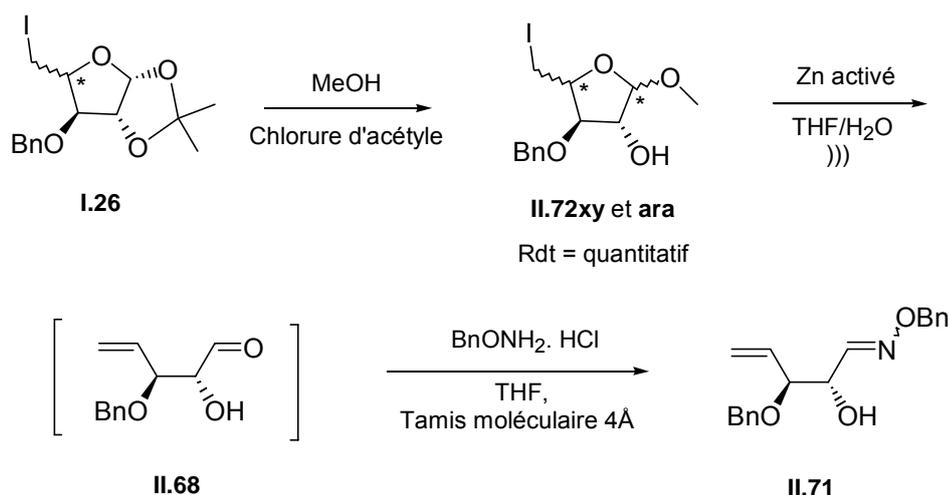
A partir de ces deux sucres iodés, la seconde étape de ce projet était d'induire une réaction de β -élimination par traitement par un métal (zinc) ou un organométallique (*n*-BuLi) afin d'accéder à un synthon unique optiquement pur possédant une fonction aldéhyde, une fonction éthylénique et deux fonctions hydroxyles secondaires différemment protégées.

Les deux iodures épimères traités par le zinc (réaction de Vasella) ont montré une grande différence de réactivité. En effet, l'ouverture réductrice du composé **I.26b** dérivé du L-arabinose s'effectue sans problème alors que celle du composé **I.26a** dérivé du D-xylose, malgré diverses conditions opératoires, ne s'est jamais produite. La géométrie globale de la molécule qu'elle soit liée à la configuration de chaque carbone ou à l'influence des groupements protecteurs utilisés (effets électroniques et encombrement stérique) semble donc primordiale pour la faisabilité de cette réaction.

La littérature indique que la plus grande part des réactions d'ouverture réductrice d'halogénosucres s'effectue sur des méthylosides. Nous avons donc formé trois méthylosides à partir du 3-*O*-benzyl-5-déoxy-5-iodo-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylofuranose **I.26a**. Ces trois méthylosides (quel que soit le groupement protecteur utilisé sur l'hydroxyle en C-2), soumis à l'action du zinc métallique ont permis la formation des aldéhydes correspondants. La faisabilité de la réaction de Vasella sur un mélange de quatre méthylosides issus des composés **I.26a** et **b** a, ensuite, été montrée.

(Schéma 1)

Schéma 1



Afin de tenter de comprendre la variation de réactivité entre les substrats **I.26a** et **I.26b**, les conditions opératoires ont, dans un premier temps, été étudiées. Les expériences effectuées, ont permis d'établir que lors de la réaction de Vasella, la présence simultanée de sels de zinc (II), de zinc réducteur et d'eau est impérative. Une tentative de rationalisation de ces résultats par modélisation moléculaire nous a conduit, dans la limite des possibilités de calcul, à un mécanisme biradicalaire et à confirmer l'important rôle du cation Zn^{2+} .

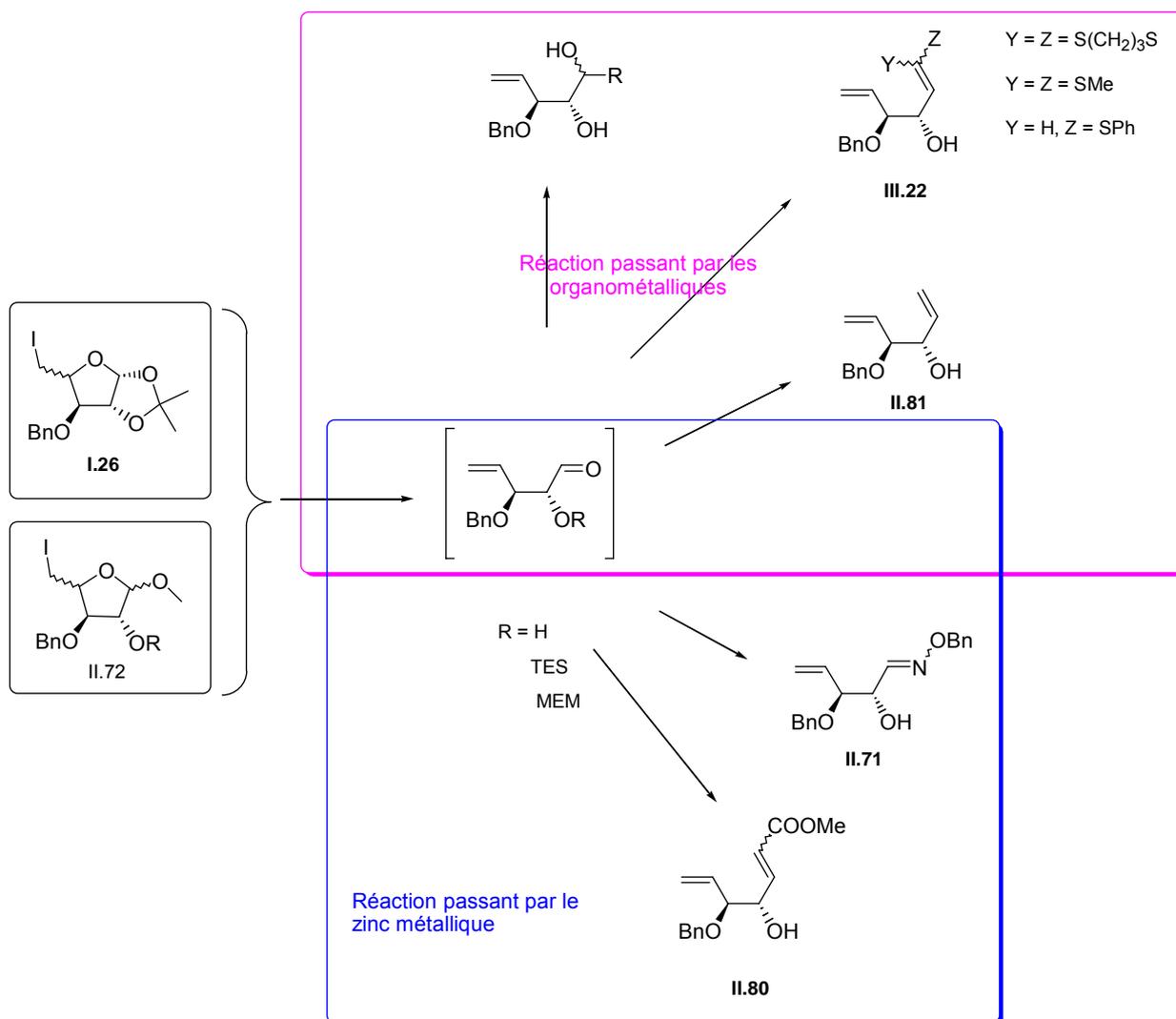
Ces travaux avec le zinc nous ont donc permis la formation de trois aldéhydes et par la suite, d'un diène et une oxime. (*Schéma 2*) Cependant, pour pouvoir travailler sur un mélange des épimères iodés issus du D-xylose et du L-arabinose, une étape supplémentaire de formation des méthylosides est obligatoire. Afin d'éviter cette étape et de partir directement des isopropylidènes **I.26a** et **I.26b** l'alternative est, non plus la modification des groupements protecteurs mais celle de la méthode d'ouverture du cycle furanosique.

L'ouverture par échange halogène-métal avec le *n*-BuLi suivie d'une élimination a été décrite. La réaction, appliquée à l'iodure **I.26a**, ne peut être stoppée à l'aldéhyde attendu, celui-ci réagissant dès sa formation avec l'organolithien. Nous avons généralisé et optimisé cette réaction « one pot » ouverture réductrice – addition nucléophile : elle est applicable d'une part aux organolithiens comme aux organomagnésiens, d'autre part au dérivé **I.26a** du D-xylose comme à l'épimère **I.26b** dérivé du L-arabinose. Elle sera donc sans aucun doute réalisable sur un mélange des deux épimères.

Cette réaction domino a ensuite été généralisée à l'emploi d'autres organométalliques (organolithiens commerciaux et organomagnésiens). (*Schéma 2*)

Cette réaction domino a également été exploitée avec des composés organométalliques particuliers : les lithiens α -silylés. Ces réactifs conduisent par une réaction « one pot » d'ouverture / oléfination de Peterson vers la synthèse de quatre composés bis-insaturés directement à partir des iododérivés **I.26** possédant une protection isopropylidène en 1,2. (*Schéma 2*)

Schéma 2



Enfin, dans une dernière partie, nous avons tenté d'utiliser les composés bis-insaturés obtenus (que ce soit par réaction d'ouverture réductrice par le zinc suivie d'une oléfination de Wittig ou d'une oximation ou par réaction d'ouverture / oléfination de Peterson grâce aux lithiens α -silylés) pour accéder, grâce à des réactions radicalaires intramoléculaires en cascade, à des structures cycliques analogues de sucres (carba- ou imino-sucres). La fonction hydroxyle libre en C-2 a tout d'abord été transformée en un précurseur de radical silylé puis ces derniers ont été soumis à diverses conditions de réactions radicalaires afin de tenter la cyclisation en cascade et la formation de cycles carbonés ou azotés. Les divers essais effectués jusque là se sont avérés infructueux.

En résumé, bien que n'ayant pas abouti à la synthèse de structures cycliques multifonctionnalisées par voie radicalaire, ces travaux ont permis :

- la détermination d'une voie d'accès à un unique synthon aldéhydique à partir du D-xylose et du L-arabinose ou d'un mélange des deux.

- de montrer l'importance fondamentale, lors de notre étude des conditions opératoires nécessaires à la réaction de Vasella, des ions Zn^{2+} , de l'eau ainsi que de la géométrie de la molécule dans la faisabilité de l'ouverture du cycle furanosique.
- La mise au point d'une synthèse « one pot » de produits d'ouverture addition nucléophile et de produits d'ouverture /oléfination de Peterson par des composés organométalliques à partir des iodures **I.26a** et **I.26b**.

Annexes.

Approche théorique du mécanisme de la réaction de Vasella.

Les résultats expérimentaux mettent en évidence une différence de réactivité flagrante concernant la réaction de Vasella avec le zinc entre des composés pourtant très proches en géométrie, certains conduisant aux produits de réaction, d'autres présentant une absence totale de réactivité. Ces observations nous ont amené à envisager un travail, en collaboration avec le Dr. E. Hénon, de modélisation du processus d'insertion du zinc dans la liaison carbone-iodé en essayant de trouver un mécanisme rendant compte des particularités suivantes:

- L'isopropylidène **I.26a** ne réagit pas contrairement à son épimère **I.26b**, révélant l'influence d'un facteur géométrique attribuable à première vue à la stéréochimie du carbone C4.
- Cependant, le passage à la forme méthylsosite **II.72xy** du dérivé du xylose **I.26a** rend la réaction possible, suggérant l'existence d'un second facteur géométrique lié à la contrainte de cycle dans l'isopropylidène **I.26a**. Toutefois cette même contrainte n'empêche pas la réaction du dérivé de l'arabinose **I.26b**.
- Enfin, la présence simultanée d'eau et de cations Zn^{2+} est nécessaire à la réalisation de la réaction de la forme méthylsosite **II.72xy** évoquant un phénomène de complexation nécessaire à la réaction.

Nous avons donc à explorer un mécanisme sensible à au moins trois facteurs. Ce travail théorique a comporté deux étapes:

- La détermination des géométries des substrats et produits d'insertion, en essayant de trouver une particularité géométrique dans le dérivé isopropylidène du D-xylose **I.26a** (absence de réactivité) qui ne se retrouverait pas dans le méthylsosite correspondant **II.72xy** ni dans le dérivé isopropylidène du L-arabinose **I.26b** (ouverture réductrice observée)
- La détermination d'un mécanisme d'insertion du zinc dans la liaison C-I qui fasse apparaître une étape limitante dans le profil d'énergie dans le seul cas de la forme isopropylidène **I.26a** du dérivé du xylose. Afin que les recherches d'états de transition soient réalisables dans un temps de calcul raisonnable, nous avons décidé de remplacer le groupe OBn en C3 par un groupement méthoxy. Cette substitution a été réalisée après nous être assurés qu'elle n'entraînait aucune différence significative sur la géométrie des réactifs et produits d'insertion.

Comme nous l'avons observé expérimentalement, sans cations Zn^{2+} dans le cas du méthylsosite **II.72xy**, la réaction ne se produit pas et le substrat de départ reste inchangé. Nous avons donc supposé qu'une chélation préalable de ces ions sur notre substrat était indispensable cette réaction. Chacun de nos substrats a donc été examiné en présence d'un cation Zn^{2+} . Chaque oxygène,

l'iode et le groupe benzyle offrent autant de sites de coordination. Nous avons retenu parmi les divers modes de chélation possibles seulement celui répondant aux critères suivants :

- la position du cation doit être à proximité à la fois du carbone asymétrique C4 et du groupe isopropylidène.
- la chélation doit mettre en jeu le maximum de ligands.

La présentation suit donc le plan suivant :

Volet structural :

- En présence de Zn^{2+} , examen des différences géométriques entre les formes isopropylidène **I.26a** et **I.26b**.
- En présence de Zn^{2+} , examen des différences géométriques entre les formes isopropylidène **I.26a** et méthylloside **II.72xy**.
- En présence de Zn^{2+} , examen des différences géométriques entre les produits d'insertion **II.85** et **II.86** et **II.87**.

Volet Mécanistique :

- Présentation d'un mécanisme direct d'insertion du zinc dans la liaison C-I.
- En présence de Zn^{2+} , présentation d'un mécanisme d'insertion du Zinc dans la liaison C-I

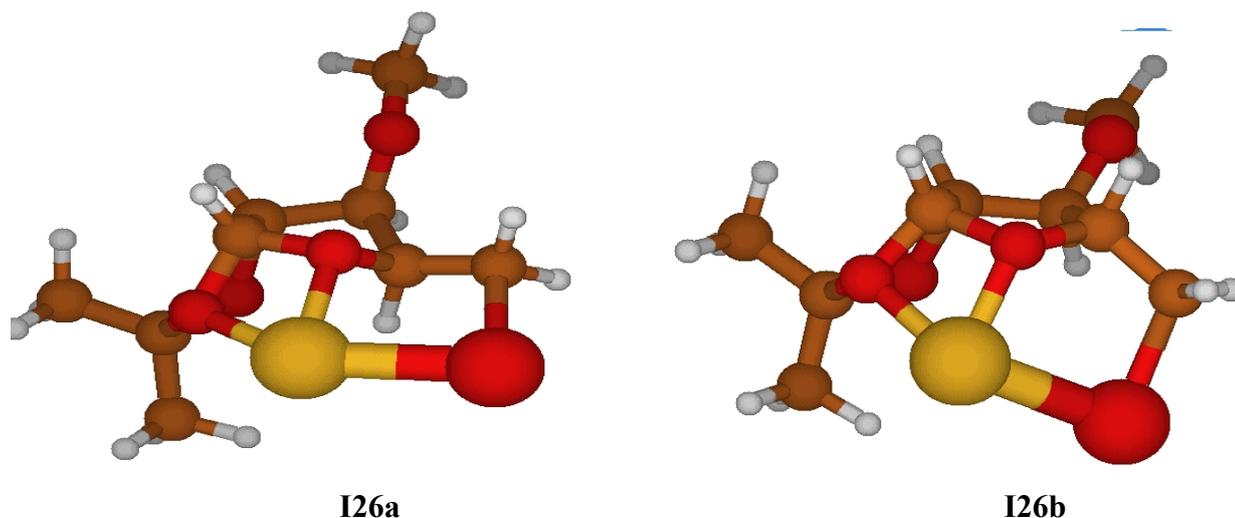
a) Volet structural

(1) Comparaison de géométrie entre les composés **I.26a** et **I.26b**

L'intérêt de cette première comparaison est de vérifier si la divergence de réactivité entre les substrats **I.26a** et **I.26b** réside dans une différence de chélation des ions Zn^{2+} avec ces derniers. Cette étude ne révèle aucune différence majeure géométrique puisque le même site chélateur apparaît dans les deux cas.

La chélation du Zn^{2+} s'effectue, comme on le voit sur les Schéma II.42, aussi bien sur le dérivé du D-xylose **I 26a** que sur son épimère **I.26b**. Elle engage à chaque fois les trois mêmes atomes du substrat : l'iode, l'oxygène du cycle et l'oxygène anomérique. Notons que Furstner et coll.⁴³ évoquaient sans aucun argument précis, une chélation du zinc II avec l'oxygène du cycle et l'iode uniquement.

Schéma II.42 : Chélation du cation Zn^{2+} sur les épimères iodés **I.26a** (dérivé du D-xylose) et **I.26b** (dérivé du L-arabinose)



Après examen des longueurs de liaison et angles, la seule différence significative entre les dérivés du L-arabinose et du D-xylose chélatés est la déformation du cycle furanosique qui, dans le cas du dérivé D-xylose, positionne l'hydrogène en C4 du côté du Zn^{2+} et de l'iode (Schéma II.42). Cependant, cette différence ne peut pour l'instant pas justifier à elle seule, d'un point de vue géométrique, l'absence de réactivité de l'épimère **I.26a**.

La présence de Zn^{2+} sur les substrats modifie la longueur des différentes liaisons d'origine (sucre sans cation). On remarque notamment un allongement significatif des liaisons susceptibles de se rompre lors de la réaction d'ouverture réductrice. La chélation par Zn^{2+} provoque une augmentation de la liaison C-I de 0,25 Å dans le cas du dérivé du D-xylose et de 0,19 Å dans celui du L-arabinose. La liaison $C_{\text{anomérique}} - O_{\text{anomérique}}$ passe, quant à elle de 1,42 Å à 1,46 Å pour le dérivé **I.26a** et de 1,42 Å à 1,45 Å pour l'épimère **I.26b**. Par ailleurs, les deux complexes possèdent un moment dipolaire comparable ($\mu_{I26a}=4,6D$, $\mu_{I26b}=4,2D$).

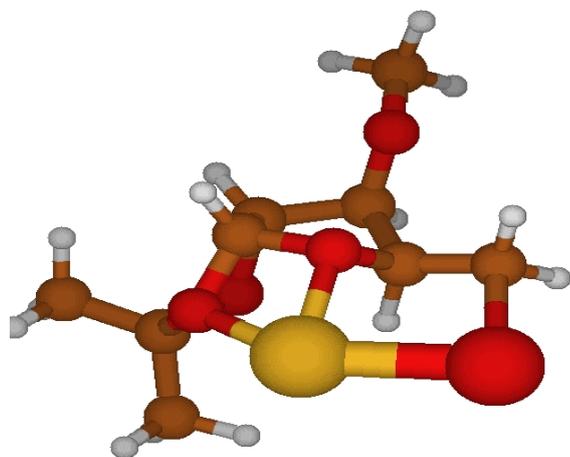
(2) Comparaison de géométrie entre les composés **I.26a** et **II.72xy**

Comme on peut le voir Schéma II.43, aucun changement de complexation significatif n'apparaît dans la forme méthyloside **II.72xy**, et ce, malgré la perte de rigidité en l'absence du groupe isopropylidène.

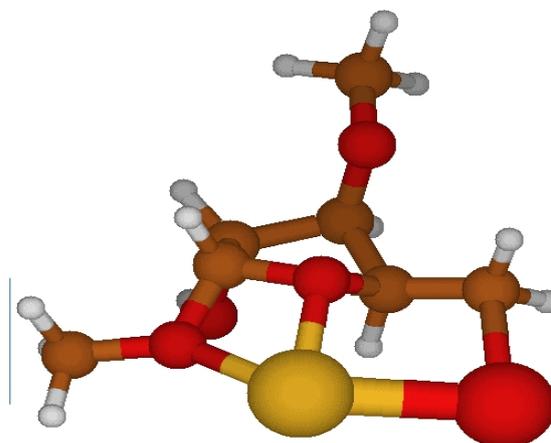
Par ailleurs, la chélation se fait très bien quel que soit l'anomère α ou β étudié ce qui peut expliquer que, comme nous l'avons observé lors de notre étude expérimentale, la réaction d'ouverture réductrice peut se faire indifféremment à partir des deux anomères sans que nous n'observions de diminution de réactivité. On peut noter dans le cas de l'anomère α du méthyloside **II.72xy**, (Schéma II.43) que la complexation est encore plus forte car elle engage un 4^{ème} atome: l'oxygène portant le

groupe benzyle (Il est à noter que pour alléger les calculs, le OBn en C-3 a été remplacé par un groupement méthoxy.)

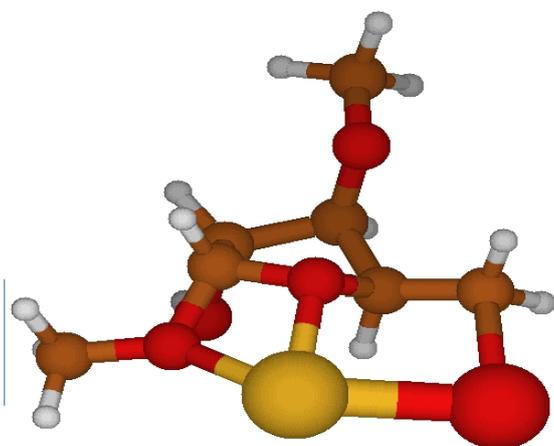
*Schéma II.43 : : Chélation du Zn^{2+} sur les méthylosides iodés **II.72xy** (dérivé du D-xylose) et **II.72ara**. (dérivé du L-arabinose)*



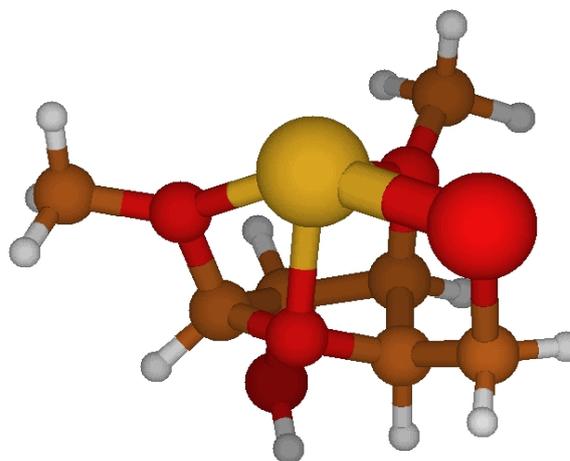
I26a



II72xy β



II72xy β



II72xy α

Le calcul de l'énergie de stabilisation ne révèle pas non plus de différence majeure entre les quatre complexes. La chélation du cation Zn^{2+} par l'iode, l'oxygène du cycle et l'oxygène anomérique engendre une stabilisation d'environ 225 kcal/mol, allant même jusqu'à 247 kcal/mol dans le cas du **II72xy α** qui implique en plus l'oxygène portant le groupe benzyle.

Tableau II.10

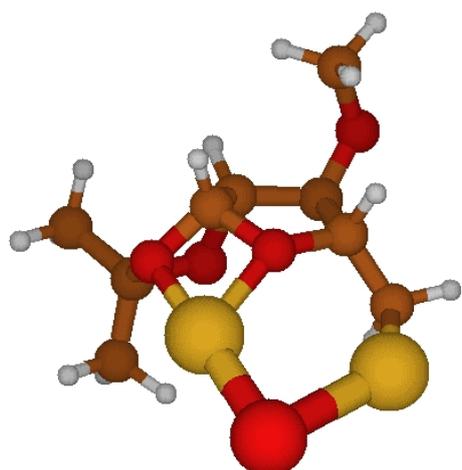
	I26a	I26b	II72xy β	II72xy α
Energie de stabilisation (kcal/mol) (corrigée du ZPE)	-212,6	-227,1	-225,5	-247,4

En parallèle de ces calculs, la comparaison a aussi été faite entre les trois composés dérivés du L-arabinose **I.26b** et **II.72ara** (α ou β). Les remarques sont les mêmes que précédemment à une exception près: l'absence de contrainte du groupe isopropylidène dans le composé **II.72ara** (α ou β) a un impact beaucoup plus fort que précédemment (dans **II72xy**) sur la longueur de liaison $Zn^{2+} - O_{\text{anomérique}}$, celle-ci passant à environ 1,7Å (contre environ 2,0 Å dans **I.26b**). A ce stade, cela ne permet cependant pas d'éclairer les observations expérimentales, ces trois composés donnant lieu sans distinction à l'ouverture réductrice par le zinc.

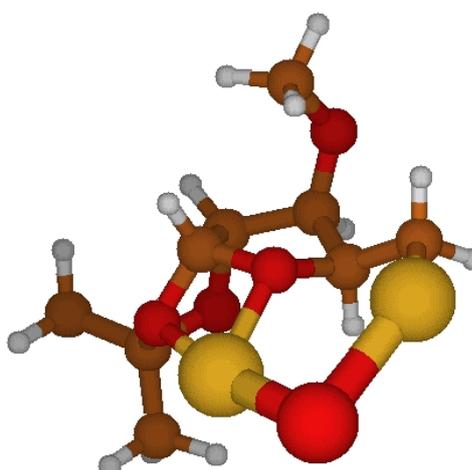
(3) En présence de Zn^{2+} , examen des différences géométriques entre les produits d'insertion **II.85** et **II.86** et **II.87**.

La motivation de cette étude structurale des organozinciques dérivés respectivement du **I26a**, **I26b** et **II72xy β** (*Schéma II.44*), repose sur la recherche d'une singularité géométrique dans le seul cas de l'organozincique dérivé du **I26a** qui pourrait expliquer la difficulté particulière de ce système à évoluer dès le départ dans la voie d'insertion.

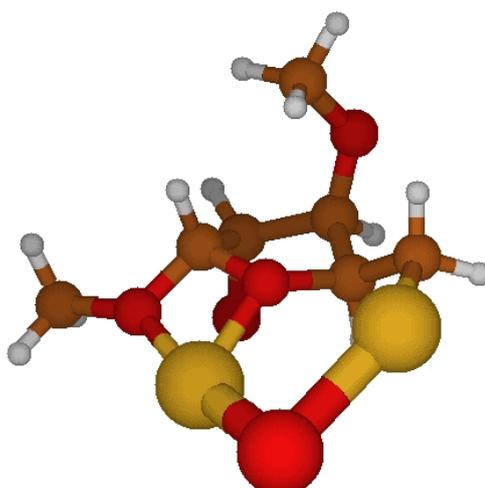
Schéma II.44 :



II.85 issu de I26b



II.86 issu de I26a

II.87 issu de II72xy β

L'examen des figures du *Schéma II.44* montre que dans chaque organozincique l'iode participe encore à la complexation du cation Zn^{2+} , et à nouveau sans distinction majeure entre les trois produits d'insertion. D'un point de vue énergétique, la réaction d'insertion est exothermique dans les trois cas avec des valeurs voisines d'environ 50 kcal/mol.

Tableau II.11

À partir du =>	I26a	I26b	II72xy β
Energie de réaction (kcal/mol) (corrigée du ZPE)	-57,0	-49,2	-56,0

En résumé, si la chélation joue un rôle dans le processus initial d'insertion du zinc dans la liaison C-I, ces résultats théoriques montrent que la différence observée (expérimentalement) de réactivité entre **I.26a** et **I.26b** puis entre **I.26a** et le méthylsilyde correspondant **II.72xy** ne peut être attribuée à un facteur géométrique ou énergétique dans les conditions de la simulation. En effet, la

complexation semble possible et similaire dans chaque cas. Il faut donc maintenant s'intéresser à l'aspect cinétique.

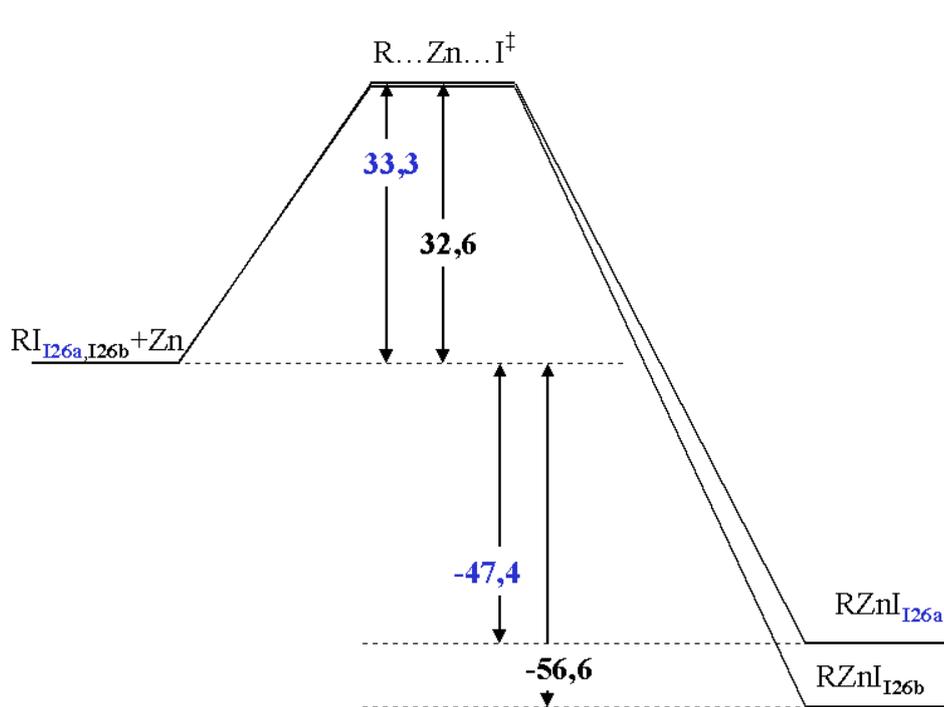
b) Volet mécanistique:

(1) Présentation d'un mécanisme direct d'insertion du zinc dans la liaison C-I.

A notre connaissance, aucune étude théorique n'a été réalisée sur l'insertion du zinc métallique dans la liaison C-I de d'halogénosucres. Un article⁶⁸ expose cependant les résultats de l'étude théorique de l'insertion du zinc dans la liaison C-I de CH_2I_2 . Le mécanisme présenté est un processus concerté impliquant une barrière relativement grande de 29,5 kcal/mol, et une énergie de réaction de -36,4 kcal/mol.

Une fois ce mécanisme transposé aux deux composés **I26a** et **I26b*** (sans Zn^{2+} tout d'abord), le profil énergétique obtenu (Schéma II.45) est semblable pour les deux sucres. En particulier, il n'est pas possible de distinguer les deux substrats d'un point de vue cinétique, les deux barrières d'énergie mises en jeu étant pratiquement identiques (33,3 et 32,6 kcal/mol pour **I26a** et **I26b** respectivement).

Schéma II.45 :



* dans un premier temps, nous avons effectivement écarté l'étude mécanistique du composé **II72xy**, pour des raisons de temps calcul

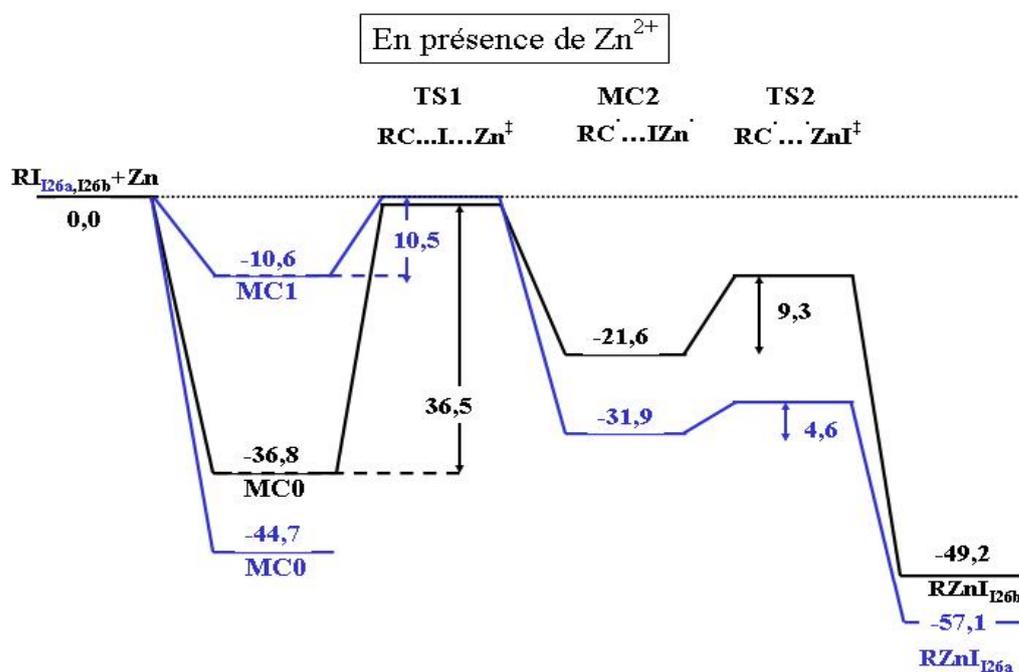
Espérant que la présence du cation Zn^{2+} permettrait de lever cette dégénérescence nous avons tenté d'établir le nouveau profil d'énergie en ajoutant Zn^{2+} aux deux systèmes **I26a** et **I26b**, en le plaçant comme précédemment dans le site chélateur formé par l'iode, l'oxygène du sucre et l'oxygène anomérique. Il a alors été impossible de trouver sur la Surface d'Énergie Potentielle du

système un état de transition traduisant le processus concerté d'insertion directe. Autrement dit, la seule présence du cation Zn^{2+} dans le site chélateur « modifie » la Surface d'Energie Potentielle de telle manière qu'un processus direct n'est plus envisageable.

(2) En présence de Zn^{2+} , présentation d'un mécanisme indirect d'insertion du zinc dans la liaison C-I.

Lors de notre étude, nous avons par contre localisé sur la SEP un intermédiaire à caractère biradicalaire que nous présentons ci-dessous. Ce résultat nous a permis d'envisager un processus en deux étapes (*Schéma II.46*) au cours duquel tout d'abord, en présence de Zn^{2+} chélaté, la liaison C-I se dissocie sous l'action du zinc réducteur pour former un complexe biradicalaire : $RCH_2\cdot \dots I-Zn\cdot$. Ensuite, l'association des parties $RCH_2\cdot$ et $\cdot Zn-I$ du complexe permet de former l'organozincique attendu. Le rôle du cation Zn^{2+} est décisif dans le mécanisme présenté ci-dessous. Comme nous allons le voir, ce mécanisme ne permet pas de distinguer les deux composés **I26a** et **I26b** d'un point de vue cinétique, mais suggère une différenciation lors de la phase d'approche des deux partenaires (« sucre ... Zn »).

Schéma II.46 :



Présentation détaillée des deux étapes :

Étape 1 : En présence de zinc métal, la dissociation homolytique de la liaison C-I se produit (état de transition **TS1**) en même temps qu'une liaison I-Zn se forme pour conduire à l'intermédiaire **MC2** ($RC^{\cdot}\dots IZn^{\cdot}$), à caractère biradicalaire. Le spin est localisé principalement sur le carbone et le zinc, pas sur l'iode. Il est donc naturel d'envisager que la formation ultérieure de la liaison Zn-C soit

possible par association radicalaire à condition que les deux fragments demeurent à proximité l'un de l'autre.

C'est ici que le cation Zn^{2+} joue un rôle prépondérant, via sa chélation par l'iode (*Schémas II.47 et II.48*) en empêchant les deux partenaires (RC^\bullet et $^{\bullet}ZnI$) de s'éloigner définitivement l'un de l'autre, et plus précisément, en maintenant le fragment radicalaire $I-Zn^\bullet$ au voisinage du carbone $\bullet CR$. De plus, il est intéressant de noter que la présence du cation Zn^{2+} favorise énergétiquement cette étape. En effet, la rupture de la liaison C-I est « compensée » par la consolidation de la liaison de coordination $I-Zn^{2+}$, la distance $I-Zn^{2+}$ diminuant substantiellement de 2,85Å (dans **MC1**) à 2,57Å (dans **MC2**). La même rupture sans Zn^{2+} a été étudiée. On ne trouve pas de mécanisme radicalaire. Le calcul redonne le mécanisme direct d'insertion avec la forte barrière mentionnée plus haut (33,3 kcal/mol).

Etape 2 : l'association radicalaire (via l'état de transition **TS2**) forme l'organozincique.

Aspect cinétique du mécanisme:

Contrairement au processus direct précédent, aucune barrière n'apparaît au dessus du niveau énergétique des réactifs cette fois. La réaction semble donc plus facile par cette voie que par la voie directe et il est probable que le mécanisme d'insertion comporte plusieurs étapes impliquant des espèces radicalaires.

L'état de transition **TS1** se situe en dessous du niveau des réactifs dans les deux cas (**I26a** et **I26b**) et pratiquement au même niveau d'énergie (par rapport à celui des réactifs isolés). Par contre, on constate une différence d'énergie d'activation à partir du complexe précurseur de la dissociation (**MC0** pour **I26b** ou **MC1** pour **I26a**). La différence entre ces deux complexes réside dans l'orientation du zinc métal par rapport au sucre (*Schémas II.47 et II.48*), qui pourrait constituer un élément de réponse comme nous allons le voir.

Orientation du zinc métal par rapport au sucre

Dès la première étape de dissociation, on observe au niveau géométrique pour la première fois une différence marquée entre les deux épimères concernant l'orientation du zinc métal par rapport au sucre. En effet, dans l'état de transition **TS1**, l'angle ($Zn^{2+} - I - Zn$), qui est de 109,9° dans le dérivé du **I26b**, passe à 155,6° dans le dérivé du **I26a** (*Schémas II.47 et II.48*).

Afin de vérifier que cette différence pouvait être à l'origine des divergences de réactivité observées expérimentalement, nous avons déterminé la structure de l'état de transition dans le cas du **II72xy** (qui, lui, donne lieu à l'ouverture réductrice). L'angle obtenu dans **II72xy** (157,8°) étant très voisin de celui constaté dans **I26a** (155,6°) qui ne réagit pas, aucune conclusion n'a pu être tirée à ce niveau sans tenir compte de la présence de la surface métallique qui apporte l'atome de zinc.

Quel que soit le sucre (**I26a** ou **I26b**), l'état de transition **TS1** se situe en dessous du niveau d'énergie des deux réactifs séparés. Il se forme donc un intermédiaire de réaction lors de l'approche des

deux partenaires, plus stable que les fragments disjoints. Le parcours du chemin de réaction, depuis l'état de transition **TS1**, vers les réactifs, conduit effectivement dans le cas du **I26a** au complexe moléculaire **MC1**, situé 10,6 kcal/mol en dessous du niveau des réactifs. Cette stabilisation résulte du recouvrement entre une orbitale 4p vide du zinc métal et de l'orbitale décrivant un des doublets libres de l'iode, la distance entre les deux atomes étant alors d'environ 3,4 Å (*Schémas II.47 et II.48*). Dans le cas du **I26b**, la même démarche ne conduit pas directement à un tel complexe à cause de la proximité des deux atomes de zinc (Zn et Zn²⁺). Dans ce cas, le suivi du chemin de réaction conduit d'abord à une région très « plate » de la SEP, environ 2,5 kcal/mol en dessous du niveau des réactifs séparés, mais qui n'est pas un minimum au sens strict du terme (gradients de l'énergie potentielle par rapport aux coordonnées non nuls). Dans la structure alors décrite la distance entre le zinc métal et l'iode est comme précédemment de 3,4 Å. Mais dans cette configuration la proximité des deux atomes de zinc implique l'existence dans cette région de la SEP d'un autre type de complexe moléculaire (**MC0**), beaucoup plus stable ($E_{\text{stabilisation}} = 37-45$ kcal/mol), dans lequel le zinc métal complète la coordination du cation Zn²⁺ à quatre ligands (*Schémas II.47 et II.48*). L'affinité de l'atome de zinc pour le cation Zn²⁺ dans **MC0** est telle qu'il ne peut probablement pas s'insérer ensuite dans la liaison C-I par le mécanisme radicalaire présenté ici, en désaccord total avec la réactivité observée expérimentalement pour **I26b**. Ce complexe **MC0** existe aussi dans le cas du composé **I26a**, mais il n'est pas directement relié à l'état de transition **TS1**. Donc, en présence d'un seul atome de zinc, chacun des deux sucres (**I26a**, **I26b** complexant Zn²⁺) pouvant former le complexe très stable **MC0**, la prise en compte d'un cluster de plusieurs atomes de zinc s'avère nécessaire pour représenter l'insertion de Zn dans la liaison C-I.

Pour résumer, lors de l'approche, au vu des deux énergies de stabilisation (pour **MC0** et **MC1**) on peut penser que c'est l'interaction Zn... Zn²⁺ (**MC0**) qui gouverne préférentiellement l'« ancrage » du sucre (**I26a** ou **I26b**) à la surface métallique de zinc, et qu'ensuite seulement le processus radicalaire pourrait avoir lieu, conditionné par cette fixation et l'organisation du métal au voisinage de l'atome d'iode. Il résulte de tout cela que le profil ci-dessus obtenu avec un seul atome de zinc métal est insuffisant pour caractériser une différence de réactivité entre les composés **I26a** et **I26b**.

Pour des raisons de coup calcul la surface métallique n'a pas été modélisée. Dans cette perspective de modélisation de surface, des questions nouvelles se posent :

- Comment se positionne préférentiellement le sucre à la surface du métal ?
- Le mécanisme radicalaire décrit ci-dessus est-il encore possible à la surface du métal ?
- Si oui, une fois le sucre « ancré » à la surface et compte-tenu de la structure organisée du métal, est-ce qu'un autre atome de zinc métal se présente à une distance suffisante de l'iode et dans une orientation favorable pour former le complexe **MC1** ? Cette étape serait-elle alors suffisante pour distinguer les trois espèces **I26a**, **I26b** et **II72xy** ?

En résumé, aucun critère de différenciation n'a pu être établi à l'issue de l'examen géométrique et énergétique de deux mécanismes possibles d'insertion, dans les conditions de simulation fixées. Ces résultats, obtenus en considérant le système isolé, nous amènent à penser que c'est l'environnement de la molécule qui doit jouer un rôle prépondérant dans la différenciation cherchée.

D'autres conditions sont donc à explorer, dans lesquelles le sucre étudié subit l'effet de son environnement proche :

- Modélisation de la surface métallique ; la simulation d'un cluster de plusieurs atomes de zinc est nécessaire ; en plus des questions posées ci-dessus, on peut s'interroger sur le rôle (ou non) du groupe benzyle en relation avec la surface du métal.

- Prise en compte de l'effet de solvant ; deux techniques existent : soit en représentant le solvant comme un milieu continu polarisable, soit en introduisant explicitement des molécules de solvant (mais temps de calcul beaucoup plus élevé). Quel est l'influence du solvant sur les géométries et profils énergétiques de réaction ? Quel est son action sur la chélation du cation Zn^{2+} ?

Un des résultats intéressants de cette étude est le rôle capital du cation Zn^{2+} à deux niveaux :

- il permet l'existence d'un processus radicalaire d'insertion du zinc sans barrière d'énergie par rapport aux réactifs
- il peut aider la fixation du sucre à la surface métallique

Schéma II.47 : Mécanisme à partir de I26a

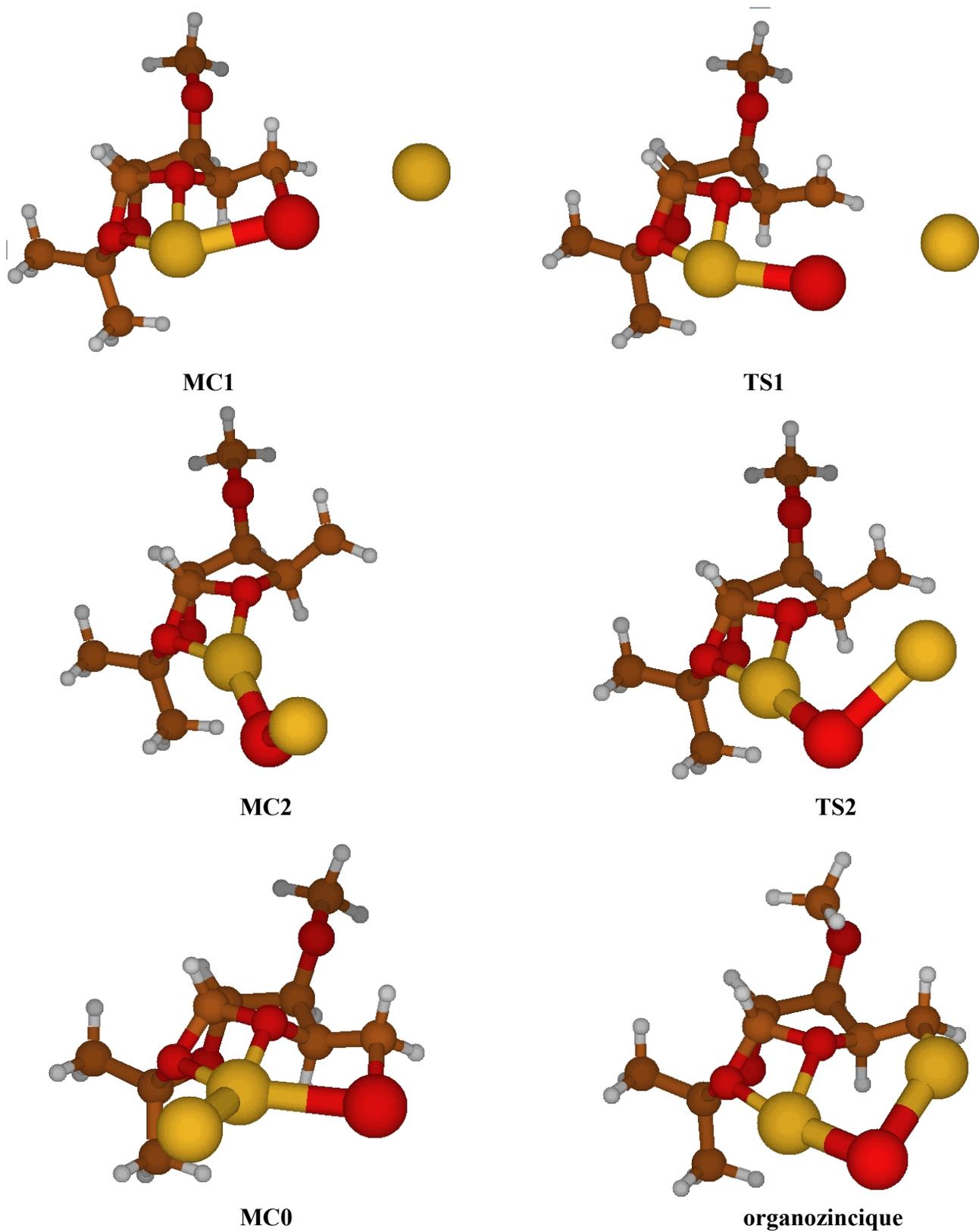
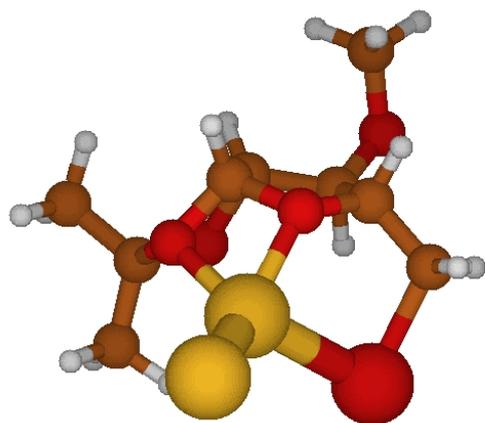
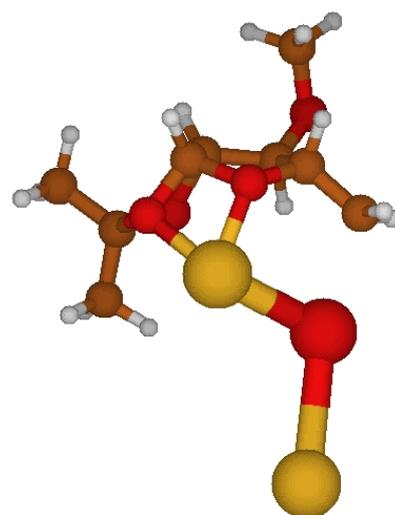


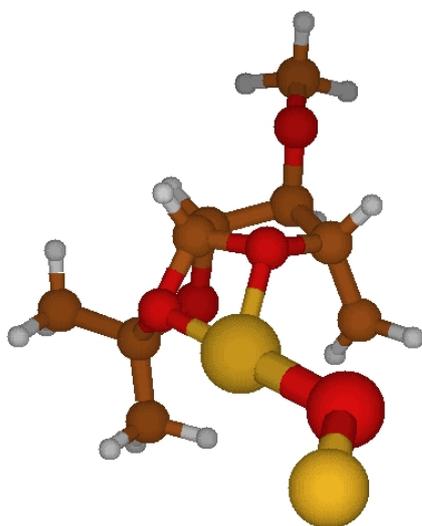
Schéma II.48 : Mécanisme à partir de I26b



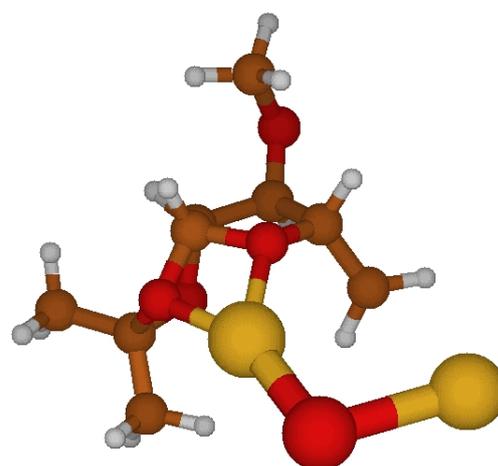
MC0



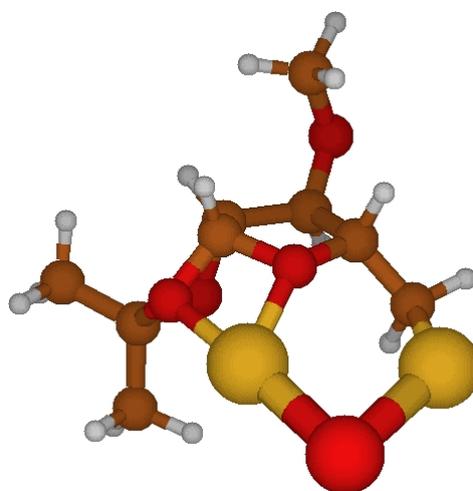
TS1



MC2



TS2



Organozincique

Détails des calculs de la modélisation de l'insertion du zinc dans la liaison C-I des sucres étudiés

Les calculs ab initio ont été réalisés à l'aide du logiciel Gaussian 98⁹². La méthode DFT MPW1K⁹³ a été employée pour l'optimisation des structures, le calcul des fréquences de vibration (dans l'approximation harmonique), la détermination de l'énergie potentielle et des chemins de réaction. C'est une méthode qui utilise la base d'orbitales atomiques lanl2dz⁹⁴ (H et C : base D95 ; Zn, I : potentiel de coeur effectif LANL2 pour les électrons de coeur et base double dzéta pour les électrons de valence). La nature de chaque point stationnaire trouvé sur la SEP (minimum ou point selle d'ordre 1) a été vérifiée par un calcul de fréquences de vibration (une seule fréquence imaginaire pour un état de transition). Afin de s'assurer que chaque état de transition connecte bien les deux minima étudiés dans chaque cas, un calcul de chemin de réaction a été réalisé par la technique IRC (Intrinsic Reaction Coordinate). Les énergies présentées sur les profils correspondent à l'énergie potentielle du système corrigée du ZPE (Zero Point Energy). Les figures présentées ont été réalisées grâce au logiciel Molden⁹⁵

⁹² Gaussian 98 (Revision A.11.1), Frish, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Zakrzewski, V.G., Montgomery, J.A., Stratmann, Jr., R.E., Burant, J.C., Dapprich, S., Millam, J.M., Daniels, A.D., Kudin, K.N., Strain, M.C., Farkas, O., Tomasi, J., Barone, V., Cossi, M., Cammi, R., Mennucci, B., Pomelli, C., Adamo, C., Clifford, S., Ochterski, J., Petersson, G.A., Ayala, P.Y., Cui, Q., Morokuma, K., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Malick, D.K., Rabuck, A.D., Raghavachari, K., Foresman, J.B., Cioslowski, J., Ortiz, J.V., Baboul, A.G., Stefanov, B.B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Gomperts, R., Martin, R.L., Fox, D.J., Keith, T., Al-Laham, M.A., Peng, C.Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P.M.W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M.W., Andres, J.L., Gonzales, C., Head-Gordon, M., Replogle, E.S., Pople, J.A. *Gaussian, Inc.*, Pittsburgh PA, **2001**.

⁹³ *J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, 2936.

⁹⁴ a) Dunning, T.H., Hay, Jr. and P.J. in *Modern Theoretical Chemistry*, Ed. H. F. Schaefer III, Plenum: New York, **1976**, 1

b) Hay, P.J., Wadt, W.R. *J. Chem. Phys.*, **1985**, *82*, 270

c) Wadt, W.R., Hay, P.J. *J. Chem. Phys.*, **1985**, *82*, 284

d) Hay P.J., Wadt, W.R. *J. Chem. Phys.*, **1985**, *82*, 299

⁹⁵ G. Schaftenaar and J.H. Noordik, "Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures", *J. Comput.-Aided Mol. Design*, **2000**, *14*, 123.

Bibliographie.

1. a) Bernet, B., Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1990.
b) Ferrier, R. J., Prasit, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 983.
c) Paquette, L. A., Bailey, S. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7849.
d) Kleban, M., Kautz, U., Greul, J., Hilgers, P., Kugler, R., Dong, H.-Q., Jager, V. *Synthesis* **2000**, 1027.
e) Szolczanyi, P., Gracza, T., Koman, M., Pronayava, N., Liptaj, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, 2579.
f) Hanna, I., Ricard, L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2651.
g) Désiré, J., Prandi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3075.
2. a) Kobori, Y., Myles, D. C., Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5899.
b) Hyldtoft, L., Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8444.
c) Storm, C., Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4441.
d) Hansen, F. G., Bundgaard, E., Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10139.
3. Wu, J., Serianni, A. S. *Carbohydr. Res.*, **1991**, 210, 51.
4. Morota, T., Sasaki, H., Nishimura, H., Sugama, K., Chin, M., Mitsuhashi, H. *Phytochemistry* **1989**, 28, 2149.
5. Schulze, O., Voss, J., Adiwidjaja, G. *Synthesis*, **2001**, 2, 229.
6. Defaye, J., Guillot, J. M. *Carbohydr. Res.*, **1992**, 228, 47.
7. Finch, P., Iskander, G. M., Siriwardena, A. H. *Carbohydr. Res.*, **1991**, 210, 319.
8. Fleet G. W. J., Son, J. C., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 31, 3615.
9. Liptak, A., Kerekgyarto, J., Szabo, L., Harangi, J. *Acta. Chim. Hung.* **1987**, 124, 315
10. a) Gotfredsen, C. H., Jacobsen, J. P., Wengel, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6941.
b) Satoshi, K., Yasuyuki, K., Tadashi, I., Yasuo, G., Isao, K. *Carbohydr. Res.*, **1995**, 268, 307.
c) Gotfredsen, C. H., Jacobsen, J. P., Wengel, J. *Bio. Med. Chem.* **1996**, 4, 1217.
d) Lemoine, R. C., Magon, A., Hecker S.J. *Bio. Med. Chem Let.* **2002**, 12, 1121.
11. Levene, P. A., Raymond, A. L. *J. Biol. Chem.*, **1933**, 102, 317.
12. Schmidt, O. Th. *Methods in Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 318.
13. Kartha, K. P. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3415.
14. Singh, P. P., Gharia, M. M., Dasgupta, F., Srivastava, H.C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 439
15. Morgenlie, S. *Acta. Chem. Scand.* **1975**, 29, 367
16. Gelas, J., Horton, D. *Carbohydr. Res.*, **1975**, 45, 181.
17. a) Morgenlie, S. *Acta. Chem. Scand.* **1973**, 27, 3609
b) Zhen-Dan, S., Bing-Hui, Y., Yu-Lin, W. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 3287.

18. Rauter, A., Ramôa-Ribeiro, F., Fernandes, A. C., Figueiredo, J. A. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 6529.
19. a) Levene, P.A., Compton, J. *J. Biol. Chem.* **1936**, *116*, 189.
b) Fleet, G.W.J., Shing, T.K.M. *Tetrahedron Lett* **1983**, *24*, 3657.
20. Zinner, H. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 780.
21. Srivastava, V. K., Lerner, L. M. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 24
22. a) Kam, L. B., Oppenheimer, N. J. *Carbohydr. Res.*, **1979**, *77*, 275.
b) Yamauchi, S., Kinoshita, Y., Biosci. *Biotechnol. Biochem.*, **2000**, *64*, 1563.
23. a) Watanabe, K. A., Choi, W. B. PCT in Appl, **2001**, WO 2001034618, Appl, WO2000-US31107, Chem. Abstract, **2001**, 134, 353479.
b) Cabaret, D., Walkselman, M. *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 2253
24. Genu-Dellac, C., Gosselin, G., Imbach, J.L. *Carbohydr. Res.*, **1991**, *216*, 249.
25. Puech, F., Gosselin, G., Imbach, J. L. *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 3171.
26. a) Garreg, P. J., Johansson, R., Ortega, C., Samuelson, B., *J. Chem. Soc, Perkin Trans 1*, **1982**, *3*, 681.
b) Gallos, J. K., Sarli, V. C., Stathakis, C. I., Koftis, T. V., Nachmia, V. R., Coutouli-Argyropoulou, E. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9351.
c) Skaanderup, P. R., Poulsen, C.S., Hyldtoft, L. Joergensen, M. R., Madsen, R. *Synthesis*, **2002**, *12*, 1721
27. Anderson, R. C., Nabinger, R. C. *Tetrahedron Lett* **1983**, *27*, 2741.
28. Hori, K., Sawada, N., Ando, H., Ishida, H., Kiso, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3752.
29. Kam, L. B., Oppenheimer, N. J. *Carbohydr. Res.*, **1979**, *77*, 275.
30. Moravcova, J., Capkova, J., Stanck, J., *Carbohydrate Res.* **1994**, *263*, 61.
31. Tong, G. L., Lee, W. W., Goodman, L. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1984.
32. Serra, C., Dewynter, G., Montero, J.L., Imbach, J.L. *Tetrahedron*, **1994**, *28*, 8427.
33. Jiang, B., Liu, J. F., Zhao, S. Y. *J. Org. Chem*, **2003**, *68*, 2376.
34. Hori, M., Nakatsubo, F. *Carbohydr. Res.*, **1998**, *309*, 281.
35. Pakulski, Z., Zarnojski, A. *Tetrahedron* **1995**, *3*, 871.
36. Young, R. C., Kent, P. W., Dwek, R. A. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3983.
37. a) Grob, A. ; Schiess, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 1
b)Grob, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 535.
38. Tsuda, K., Ohki, E., Nozoe, S. *J.Org. Chem.*, **1963**, *28*, 783.
39. a) Florent, J. C, Ughetto-Monfrin, J., Monneret, C., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1051
b).Deguin, B., Florent, J. C., Monneret, C., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 405.
c) Ohmiya, H., Uenishi, J., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7011.
40. Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Srinivasa Reddy, K. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5333.

41. Pagenkopf, B.L. *Org. Lett.*, **2001**, *16*, 2563
42. a) Wee, A. G. H., Tang, F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6677.
b) Wee, A., McLeod, D. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6268
43. a) Furstner, A., Weidmann, H. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2307.
b) Furstner, A., Weidmann, H. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1363.
c) Furstner, A., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3735.
d) Furstner, A., Jumbam, D., Teslic, J., Weidmann, H. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2213.
44. Boldrini, G. P., Savoia, D., Tagliavini, E., Trombini, C., Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4108.
45. Bergbreiter, D. E., Killough, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2126.
46. Magnésium obtenu par action de Na ou K sur du MgBr₂.
47. a) Chiara, J.L., Martinez, S., Bernabé, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6488.
b) Grové, J. J. C., Holzapfel, C. W., Williams, D. B. G. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5817.
48. Knochel, P., Johnes, P. *Organozinc Reagents* Harwood, L. M., Moody, C.J. Eds, The Practical Approach in Chemistry series, Oxford University Press Inc., New York **1999**
49. Tsuda, E., Nozoe, O. S. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 783.
50. a) Bernotas, R. C., Pezzone, M. A., Ganem, B. *Carbohydr. Res.*, **1987**, 305.
b) Liotta, L. J., Lee, J., Ganem, B. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2433
51. Staanderup, P. R., Madsen, R. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2115.
52. Ferrier, Prasit, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1983**, *1*, 1621.
53. a) Scheffold, R., Amble, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 629.
b) Scheffold, R., Abrecht, S. *Pure Appl. Chem.*, **1987**, *59*, 363.
54. Forbes, C. L., Franck, R.W. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1424.
55. Fisher, E., Zach, K. *Sitzungsber. Kl. Preuss. Akad. Wiss.* **1913**, *27*, 311.
56. Moutel; S., Shipman, M., Martin, O. R., Ikeda, K., Asano, N. *Tetrahedron Asymmetry.*, **2005**, *16*, 487.
57. a) Bernotas, R. C., Ganem, B., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1123.
b) Sviridov, A. F., Ermolenko, M. S., Yashunsky, D. V., Borodkin, V. S., Kochetkov, N. K., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3842.
c) Sviridov, A. F., Borodkin, V. S., Ermolenko, M. S., Yashunsky, D. V., Kochetkov, N. K., *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2291.
d) Ermolenko, M. S., Potier, P., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2895.
e) Hanessian, S., Claridge, S., Johnstone, S., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4261.
58. a) Egberton, M., Danishefsky, S. J., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 12.
b) Coleman, R. S., Dong, Y., Carpenter, A. J., *J. Org. Chem.*, **1991**, *57*, 3732.
c) Gallos, J. K., Goga, E. G., Koumbis, A. E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1994**, 613.

- d) Gallos, J. K., Koumbis, A. E., Xiraphaki, V. P., Dellios, C. C., Coutouli-Argyropoulou, E., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 15167.
- e) Nakamura, H., Maruyama, K., Fujimaki, K., Murai, A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 1927.
59. Boyer, F. D., Hanna, I., Ricard, L. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3095.
60. Poulsen, C. S., Madsen, R. *Chem. Comm.*, **1999**, 2101
61. a) Kozłowska, E., Jarosz, S., *J. Carbohydr. Chem.*, **1994**, *13*, 889
b) Jarosz, S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3063.
62. Demchenko, A. V., *Synlett*, **2003**, *9*, 1225.
63. Wee, A. G. H., Tang, F. *Can. J. Chem.*, **1998**, *76*, 1070.
64. Yu, M., Lynch, V., Pagenkopf, B.L. *Org. Lett.*, **2001**, *16*, 2563.
65. Peng, Z. H., Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6018.
66. Fang, W-H., Phillips, D.L., Wang, D. Q., Li, Y.L. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 154
67. a) Jäger, V., Bicer, L., Dong, H. Q., Palmer, A., M., Shaw, D., Frey, W., *J. Heterocyclic. Chem.*, **2000**, *37*, 455
b) Jäger, V., Palmer, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1293.
68. Knochel, P., Johnes, P. *Organozinc Reagents* Harwood, L. M., Moody, C.J. Eds, The Practical Approach in Chemistry series, Oxford University Press Inc., New York **1999**
69. Stork, G., Mook, R., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4529. et références citées
70. a) Curran, D. P., Chang, C. T., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140.
b) Hanessian, S., Di Fabio, R., Marcoux, J.-F., Prud'Homme, M., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3436.
c) Curran, D. P., Tamine, J. T., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2746.
d) Snider, B. B., McCarthy, B. A., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9447.
71. Nagashima, H., Wakamatsu, H., Ozaki, N., Ishii, T., Watanabe, M., Tajima, T., Itoh, K., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1682. et références citées
72. a) Ueno, Y., Chino, K., Watanabe, Moriya, O., M., Okawara, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5564.
b) Wakamatsu, T., Hara, H., Ban, Y., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 108.
c) Ueno, Y., Moriya, O., Chino, K., Watanabe, M., Okawara, M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1986**, 1351.
d) Stork, G., Sher, P. M., Chen, H. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384.
e) Srikrishna, A., Nagaraju, S., Sharma, G. V. R., *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1127.
f) Hackmann, C., Schäfer, H. J., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4373.
g) Montchamp, J. L., Peng, J., Frost, J.W., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6999.
h) Salom-Roig, X. J., Dénès, F., Renaud, P., *Synthesis* **2004**, *12*, 1903 et références citées.

73. Stork, G., Mook, R., Scott A. Biller, Jr., Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3741.
74. Nishiyama, H., Kitajima, T., Matsumoto, M., Itoh, K., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2298.
75. a) Stork, G., Sofia, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6826.
b) Koreeda, M., George, I. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8098.
c) Kurek-Tyrlik, A., Wicha, J., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4001.
d) Stork, G., Mah, R., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *30*, 3609..
e) Majetich, G., Seop Song, J., Ringold, C., Nemeth, G. A., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *31*, 2239
f) Kurek-Tyrlik, A., Wicha, J., Zarecki, A., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3484.
g) Majetich, G., Seop Song, J., Ringold, C., Nemeth, G. A., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3973.
h) Koreeda, M., Visger, D. C., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6603.
i) Matsumoto, K., Miura, K., Oshima, K., Utimoto, K., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7031.
j) Mayon, P., Chapleur, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3703.
k) Augustyn, K., Rozensli, J., Van Aerschot, A., Busson, R., Claes, P., Herdewijn, P., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1189.
l) Fensterbank, L., Malacria, M., Sieburth, S., *Synthesis* **1997**, *8*, 813 et références citées.
m) Fujiwara, Y., Yamato, T., Bando, T., Shishido, K., *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 2793.
n) Carrol, G. L., Allan, A. K., Schwaebe, M. K., Little, R. D., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2531.
o) Gentric, L., Hanna, I., Ricard, L., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1139.
76. Wilt, J. W., Belmonte, F. G., Zieske, P. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5665.
77. a) Tamao, K., Ishida, N., Tanaka, T., Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694.
b) Tamao, K., Ishida, N., Ito, Y., Kumada, M. *Org. Synth.* **1990**, *69*, 96.
c) Jones, G. R., Landais, Y., *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 7599.
78. a) Friestad, G. K. *Org. Lett.* **1999**, *9*, 1499.
b) Friestad, G. K., Massart, S. E., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 863.
79. a) Wilt, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5251.
b) Wilt, J. W. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3979.
c) Wilt, J. W., Lutztyk, J., Peeran, M., Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 281.
80. a) Beckwith, A. L. J., Easton, C. J., Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 482.
b) Curran, D. P., Porter, N. A., Giese, B. In *Stereochemistry of Radical Reactions* VCH : Weinheim, Germany, Eds, **1996**. et références citées
c) Curran, D. P. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 4, Semmelhack, M. F., Ed., Pergamon: Oxford **1991**, 779 et références citées.
81. Lejeune, J., Lallemand, J. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *21*, 2977.
82. a) Tamao, K., Yamauchi, T., Ito, Y. *Chem. Lett.* **1987**, 171.

- b) Andrey, O., Landais, Y., Planchenault, D., Weber, V. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12083.
83. Hudrlik, P. F., Hudrlik, A. M., Kulkarni, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6809.
84. Hatanaka, Y., Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 845.
85. Renaud, P., *Radicals in Organic Synthesis*, Renaud, P., Sibi, M. P., Eds, Wiley-VCH : Weinheim, Germany, **2001**, volume 1
86. Lopez, J. C., Gomez, A. M., Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1993**, 762.
87. Rychnovsky, S. D., Powers, J. P., LePage, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8375.
88. a) Journet, M., Magnol, E., Agnel, G., Malacria, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4445.
b) Agnel, G., Malacria, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3555.
c) Journet, M., Smadja, W., Malacria, M. *Synlett.*, **1990**, 320.
d) Lec, E. R., Lakomy, I., Bigler, P., Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 146.
e) Journet, M., Malacria, M. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3085.
f) Wu, S., Journet, M., Malacria, M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8601.
g) Gomez, A., Lopez, J. C., M., Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3859.
h) Fensterbank, L., Dhimane, A.L., Wu, S., Lacôte, E., Bogen, S., Malacria, M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1405.
i) Rychlett Elliot, M., Dhimane, A.L., Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3427.
j) Devin, P., Fensterbank, L., Malacria, M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6764.
89. Neuman, W.P., *Synthesis*, **1987**, 665.
90. a) Corey, E.J., Suggs, J.W., *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2554.
b) Stork, G., Sher, P.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 303
91. Chatgililoglu, C., *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 188.
92. Gaussian 98 (Revision A.11.1), Frish, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Zakrzewski, V.G., Montgomery, J.A., Stratmann, Jr., R.E., Burant, J.C., Dapprich, S., Millam, J.M., Daniels, A.D, Kudin, K.N., Strain, M.C., Farkas, O., Tomasi, J., Barone, V., Cossi, M., Cammi, R., Mennucci, B., Pomelli, C., Adamo, C., Clifford, S., Ochterski, J., Petersson, G.A., Ayala, P.Y., Cui, Q., Morokuma, K., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Malick, D.K., Rabuck, A.D., Raghavachari, K., Foresman, J.B., Cioslowski, J., Ortiz, J.V., Baboul, A.G., Stefanov, B.B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Gomperts, R., Martin, R.L., Fox, D.J., Keith, T., Al-Laham, M.A., Peng, C.Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P.M.W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M.W., Andres, J.L., Gonzales, C., Head-Gordon, M., Replogle, E.S., Pople, J.A. *Gaussian, Inc.*, Pittsburgh PA, **2001**.
93. *J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, 2936.
94. a) Dunning, T.H., Hay, Jr. and P.J. in *Modern Theoretical Chemistry*, Ed. H. F. Schaefer III, Plenum: New York, **1976**, 1

- b) Hay, P.J., Wadt, W.R. *J. Chem. Phys.*, **1985**, 82, 270
 - c) Wadt, W.R., Hay, P.J. *J. Chem. Phys.*, **1985**, 82, 284
 - d) Hay P.J., Wadt, W.R. *J. Chem. Phys.*, **1985**, 82, 299
95. G. Schaftenaar and J.H. Noordik, "Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures", *J. Comput.-Aided Mol. Design*, **2000**, 14, 123.